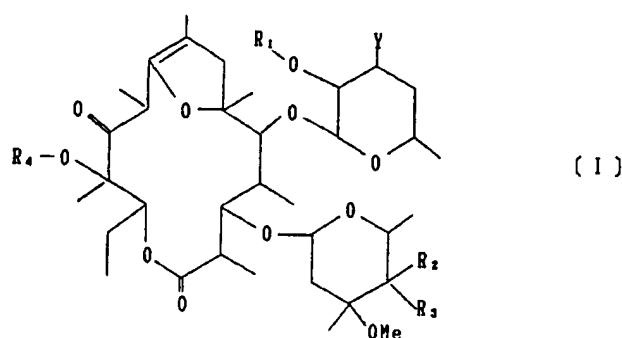


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07H 17/08 // A61K 31/71		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/24509
			(43) 国際公開日 1993年12月9日 (09.12.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00702			(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BB, BE(欧州特許), BF(OAPI特許), BG, BJ(OAPI特許), BR, CA, CF(OAPI特許), CG(OAPI特許), CH(欧州特許), CI(OAPI特許), DM(OAPI特許), CZ, DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GA(OAPI特許), GB(欧州特許), GN(OAPI特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), KR, KZ, LK, LU(欧州特許), MC(欧州特許), MG, ML(OAPI特許), MN, MR(OAPI特許), MW, NE(OAPI特許), NL(欧州特許), NO, NZ, PL, PT(欧州特許), RO, RU, SD, SE(欧州特許), SK, SN(OAPI特許), TD(OAPI特許), TG(OAPI特許), UA, US, VN.
(22) 国際出願日 1993年5月26日 (26. 05. 93)			
(30) 优先権データ 特願平4/133828 1992年5月26日 (26. 05. 92) JP			
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (OHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 古賀 弘 (KOGA, Hiroshi)[JP/JP] 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu)[JP/JP] 高梨契典 (TAKANASHI, Hisanori)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)			
			添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : ERYTHROMYCIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称 エリスロマイシン誘導体

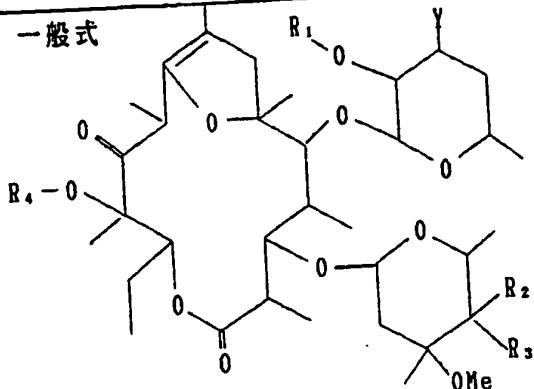


(57) Abstract

A compound represented by general formula [I] or a salt thereof, being extremely reduced in the decomposability by gastric juice as compared with other known erythromycin derivatives and having an excellent activity of promoting the movement of digestive tracts, wherein R₁ represents hydrogen or acyl; R₂ and R₃ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, hydroxy, acyloxy or amino, or alternatively R₂ and R₃ are combined together to represent =O or =NOR₁₀, wherein R₁₀ represents hydrogen or lower alkyl; R₄ represents hydrogen or lower alkyl; and Y represents -NR₅R₆ or -N⁺R₇R₈X, wherein R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ may be the same or different from one another and each represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl or cycloalkyl, or a 3- to 7-membered heterocyclic group containing oxygen, nitrogen or sulfur as the heteroatom, and X represents an anion, provided that a pair of R₅ and R₆ and a pair of R₇ and R₈ may be each combined with the adjacent nitrogen atom to represent azacycloalkyl.

(57) 要約

一般式



(I)

[式中、R₁ は水素原子またはアシル基を、R₂ およびR₃ は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって=O、=NOR₁₀を示す。ここで、R₁₀は水素原子または低級アルキル基を示す。R₄ は水素原子または低級アルキル基を、Yは-NR₅R₆または-N⁺R₇R₈または低級アルキル基を、R₅、R₆、R₇、R₈ およびR₉X⁻をそれぞれ示す。ここでR₅、R₆、R₇、R₈ およびR₉ は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子、硫黄原子を含む3から7員環の複素環基を、X⁻は陰イオンをそれぞれ示す。また、R₅ とR₆、R₇ とR₈ はそれぞれ一緒にになって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩。上記化合物またはその塩は、従来公知のエリスロマイシン誘導体と比べて、胃酸で分解される度合が著しく低く、優れた消化管運動促進作用を示す。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FR フランス	MW マラウイ
AU オーストラリア	GA カボンダ	NL オランダ
BB バルバードス	GB イギリス	NO ノルウェー
BE ベルギー	GN ギニア	NZ ニュージーランド
BF ブルキナ・ファソ	GR ギリシャ	PL ポーランド
BG ブルガリア	HU ハンガリー	PT ポルトガル
BJ ベナン	IE アイルランド	RO ルーマニア
BR ブラジル	IT イタリー	RU ロシア連邦
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴー	KR 大韓民国	SK スロバキア共和国
CH スイス	KZ カザフスタン	SN セネガル
CI コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	SU ソビエト連邦
CM カメルーン	LK スリランカ	TD チャード
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
CZ チェコ共和国	MC モナコ	UA ウクライナ
DE ドイツ	MG マダガスカル	US 米国
DK デンマーク	ML マリ	VN ベトナム
FI フィンランド	MN モンゴル	
ES スペイン	MR モーリタニア	

明細書

エリスロマイシン誘導体

技術分野

本発明は、哺乳動物の消化管の収縮運動促進作用を示し、消化管収縮運動促進剤として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩に関する。

背景技術

消化管運動促進剤は作用面からみてナバジシル酸アクラトニウムなどの直接的アセチルコリン作動薬、シサブリドなどの間接的アセチルコリン作動薬、ドンペリドンなどのドーパミン遮断薬およびマレイン酸トリメブチンなどのオピエート作動薬の4種類に大別され、消化管運動の機能異常、特に運動低下による消化管不定愁訴などの消化器症状に対する治療薬として広く用いられている。しかし、これらの薬剤にはドーパミン遮断作用による錐体外路症状や乳汁分泌亢進等の副作用が伴う。また、これらの薬剤によって促進された消化管運動の様式は、自然に発生する生理的な上部消化管から下部消化管に伝播する運動とは異なるため、下痢、嘔吐などの副作用が多く伴うことが知られている。

一方、消化管の収縮運動を刺激する消化管ホルモンとしてモチリンが知られているが、天然から抽出および化学合成によるモチリンの供給は満足すべきものでなく、大量供給は困難であった。また、モチリンは22個のアミノ酸からなるペプチドであるため経口剤としての開発は困難であった。

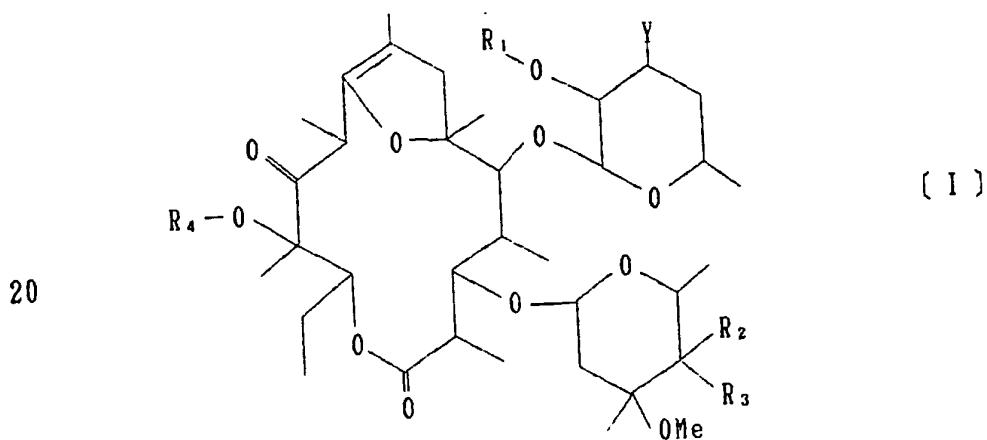
近年、エリスロマイシンおよびその誘導体が強い消化管収縮

運動促進活性を有することが見いだされ、その誘導体の一つで
あるEM-523が消化管運動促進剤として開発中である（特
開昭60-218321号、特開昭61-87625号、特開
昭63-99016号、特開昭63-99092号およびThe
5 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
Vol. 251, No.2, pp. 707-712, 1989）。

しかしながらEM-523は酸に不安定であり、経口投与で
用いたときに胃酸で分解され作用が減弱することが予想される。
そこで、本発明者らは、酸抵抗性で経口投与可能なエリスロマ
イシン誘導体を見いだすため鋭意研究を重ねた結果、文献未記
10 載の下記の新規なエリスロマイシン誘導体がこのような性質お
よび作用を有することを発見し、この知見に基づいて本発明を
完成した。

発明の開示

15 すなわち本発明は下記の一般式（I）



〔式中、R₁ は水素原子またはアシル基を、R₂ およびR₃ は
同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミ

25

3ノ基または一緒になって=O、=NOR₁₀を示す。ここで、R₁₀は水素原子または低級アルキル基を示す。R₄は水素原子または低級アルキル基を、Yは-NR₅R₆または-N⁺R₇R₈、R₉X⁻をそれぞれ示す。ここでR₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基を、Xは陰イオンをそれぞれ示す。また、R₅とR₆、R₇とR₈はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。)

で表される化合物またはその塩に関する。

本発明において、アシル基とはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示し、アシルオキシ基とは、ホルミロキシ基、アセチロキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、エトキシカルボニロキシ基、t-ブトキシカルボニロキシ基、ベンジロオキシカルボニロキシ基等を示し、低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ネオペンチル基等を示し、低級アルケニル基とは、炭素数2-6の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を示し、好

ましくはビニル基、アリル基、n-ブテニル基、i-ブテニル基、sec-ブテニル基等を示し、低級アルキニル基とは、炭素数2-6の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を示し、好ましくはエチニル基、プロパルギル基、ブチニル基等を示す。

5 アザシクロアルキル基とはシクロアルキル基の1またはそれ以上の炭素原子を窒素原子に置き換えた基を示し、例えばアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミノ基などがあげられる。シクロアルキル基とは、炭素数3から8のシクロアルキル基を示し、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を示す。異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基の複素環の例としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキシラン、オキセタン、オキソラン、テトラヒドロピラン、チイラン、チエタン、チオラン、チアン等があげられる。

10

15 置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基における置換基としては、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカプト基、アシル基、カルバモイル基等を示し、さらにシクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基における置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基等の炭化水素基も含む。

20

25

陰イオンとは、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、カルボキシレートイオン、スルホネートイオン等を示す。また、塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタノスルホン酸などの有機酸があげられる。

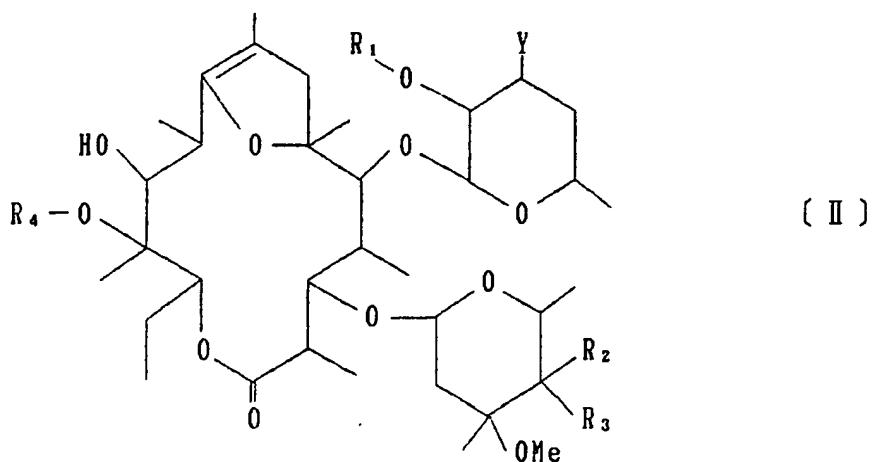
5

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物（I）は、例えば化合物（II）を酸化反応に付した後、必要に応じアルキル化や脱保護を行うことにより製造することができる。

10

15



〔式中、R₁、R₂、R₃、R₄ およびYは前記と同一の意味を示す〕。

20

25

該酸化反応に用いられる酸化剤としてはクロム酸や酸化マンガンなどの金属酸化剤やジメチルスルホキシドなどの有機化合物を用いる酸化剤などがあげられる。アルキル化は塩基の存在下または非存在下、不活性溶媒中アルキルハライド、アクリル酸誘導体などのアルキル化剤を作用させることによって行うことができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナト

リウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、アルキルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの金属塩基やトリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。不活性溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、クロロホルム、塩化メチレン、エーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。アルキルハライドのアルキル基とは、不飽和結合や、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカプト基、ホルミル基などの置換基を有してもよい炭素数1-6の枝分かれしてもよい炭素鎖を示し、アルキルハライドとしては上記のアルキル基の塩化物、臭化物、ヨウ化物が用いられ、アクリル酸誘導体としては、アクリル酸、アクリル酸エステル、アクリロニトリル、アクロレンなどが用いられる。

本発明化合物(I)は、後記の試験例から明らかなように、EM-523と異なり、酸性条件下で活性の低下がみられず、また経口投与で強い消化管運動促進作用を示したことから、とくに経口剤として哺乳動物の消化管の収縮運動促進剤として有用である。

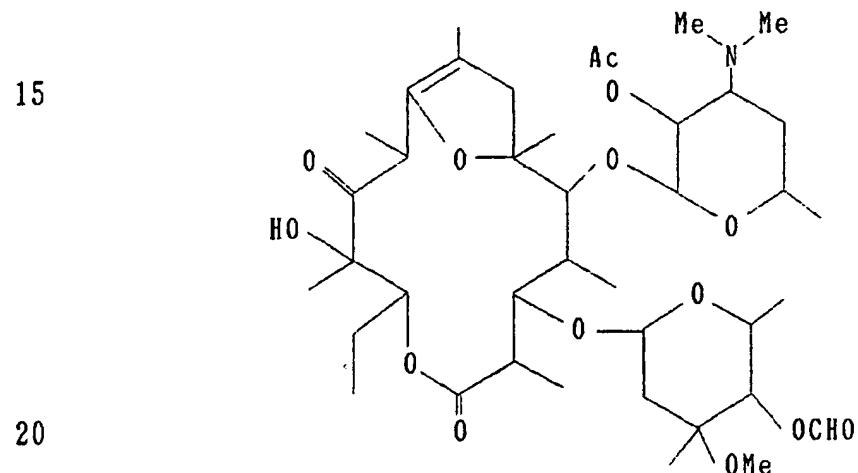
以下、本発明化合物の製造について、実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって制限されるものではない。

〔実施例1〕

2'-0-アセチル-4"-0-ホルミル-8, 9-アンヒ

ドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物1）

〔文献：J. Tadanier ら、Journal of Organic Chemistry, 39, 2495 (1974)〕 25 g、ジメチルスルホキシド 24.6 mL、ジシクロヘキシルカルボジイミド 19.7 g の混合物の塩化メチレン 400 mL 溶液に、氷冷下、ピリジニウムトリフルオロアセテート 18.4 g を加えた。室温にて4時間攪はんした後、不溶物を濾過した。濾液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (30:1:0.1)〕にて精製して 2'-O-アセチル-4''-O-ホルミル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物2）の白色粉末 16.8 g (収率 67%) を得た。



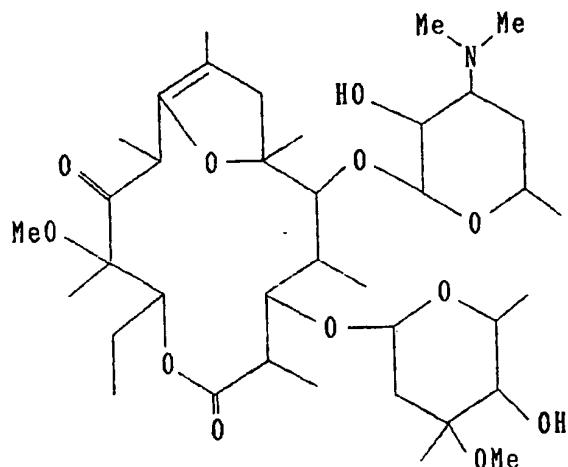
化合物2

〔実施例2〕

化合物2 (15.8 g) のジメチルホルムアミド 300 mL 溶液を氷冷し、攪はん下に、60%水素化ナトリウム 1.20 g を加え、

20分攪はん後、ヨウ化メチル2.5mlを加えた。そのまま2時間攪はんした後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール150mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水10mlを加えて、室温にて一夜攪はんした。反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(60:1:0.1)〕にて精製して12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物3)の白色粉末7.4g(収率51%)を得た。

15



20

化合物3

(実施例3)

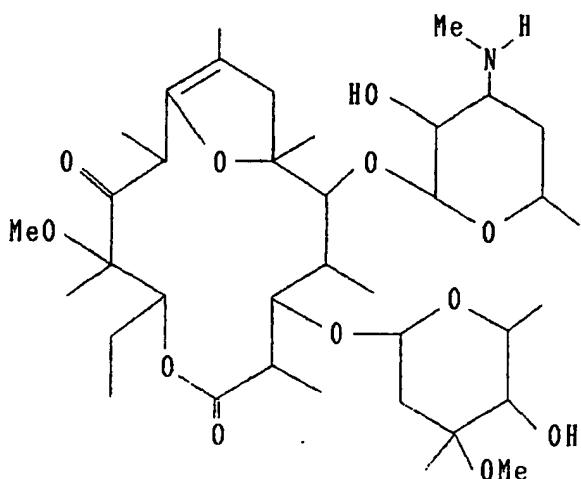
化合物3(6.9g)および酢酸ナトリウム3.9gの80%メタノール/水90ml溶液を50℃に加温し、攪はん下に、ヨウ素3.6gを加えた。この温度で2時間攪はんしたが、この間溶

25

液を pH 8 ~ 9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 7 ml を含む水 350 ml に注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (40 : 1 : 0.1)〕にて精製してデ (N-メチル)-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 4) の白色粉末 5.21 g (収率 77%) を得た。

10

15



化合物 4

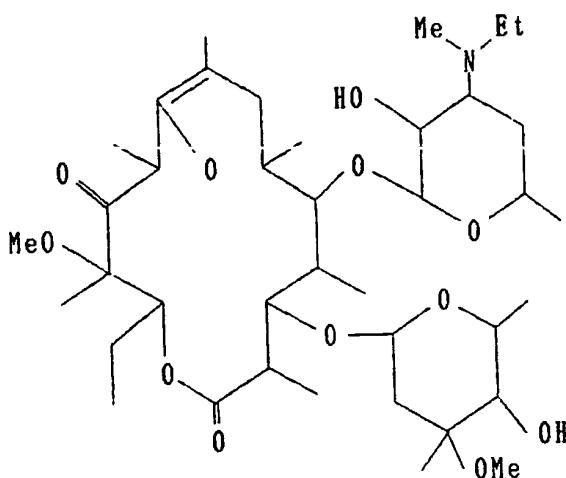
(実施例 4)

化合物 4 (160 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、ジイソブロピルエチルアミン 290 mg およびヨウ化エチル 1.4 g を加えて 40 °C にて 20 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒

25

媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（80:1:0.1）にて精製してエチル-ノル-12-オ-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物5）の白色粉末105mg（収率63%）を得た。

10



化合物5

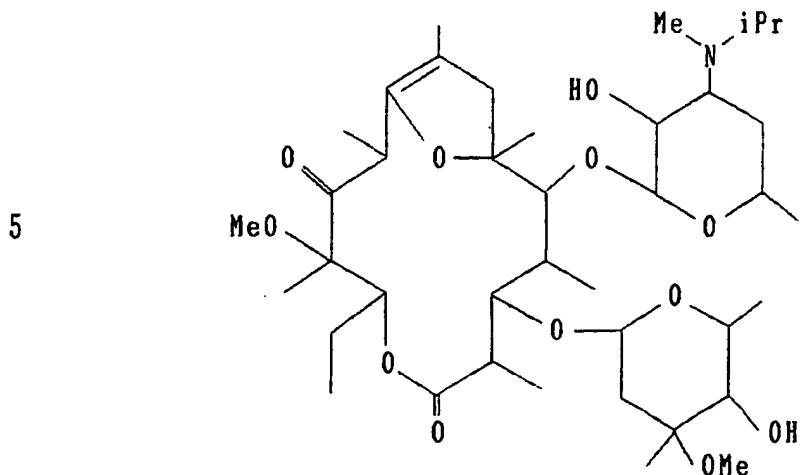
15

〔実施例5〕

化合物4（485mg）をメタノール10mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン877mgおよびヨウ化イソプロピル4.62gを加えて60℃にて5日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:1:0.1））にて精製してイソプロピル-ノル-12-オ-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物6）の白色粉末262

25

mg (收率 50%) を得た。



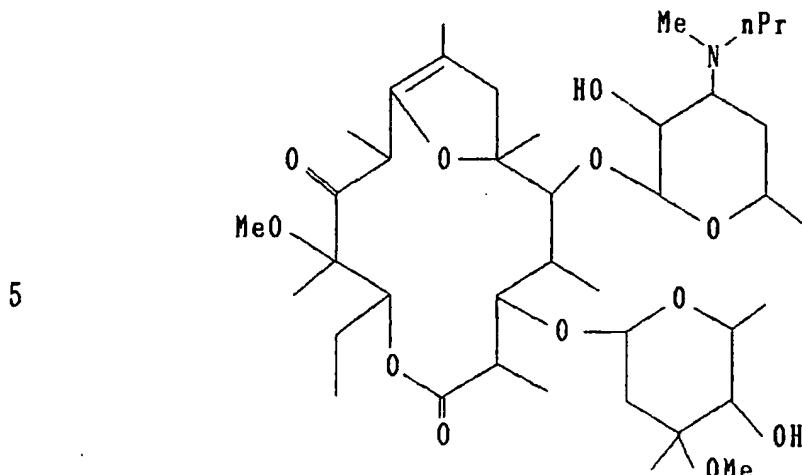
化合物 6

10

〔実施例 6〕

化合物4 (250 mg) をメタノール4 mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン453 mgおよび1-ヨードプロパン2.38 gを加えて50 °Cにて1日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1) 〕にて精製してプロピル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物7）の白色粉末170 mg（収率64%）を得た。

12



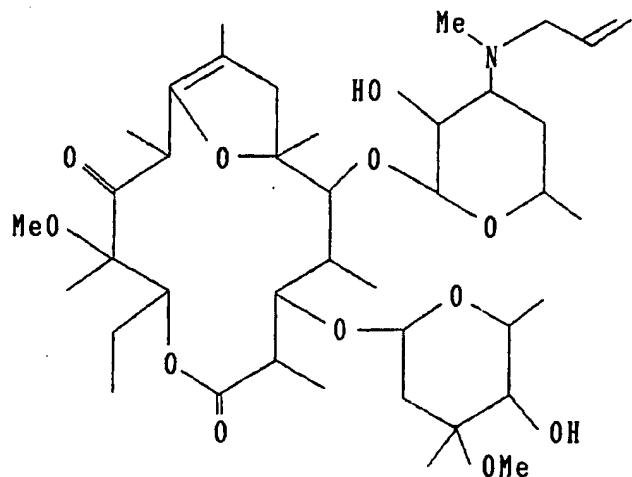
化合物 7

10 (実施例 7)

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 mL に溶解し、炭酸水素ナトリウム 59 mg およびアリルプロミド 0.050 mL を加えて 40 °C にて一夜攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)] にて精製してアリル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 8) の白色粉末 156 mg (収率 59 %) を得た。

13

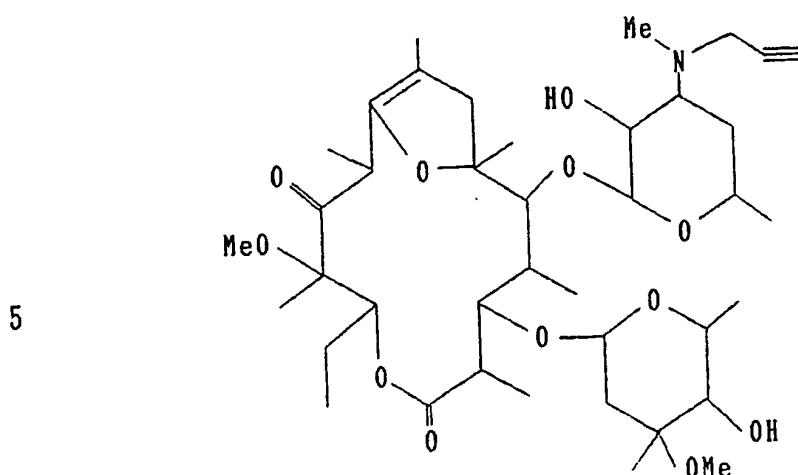
5



化合物 8

10 [実施例 8]

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 59 mg およびプロパルギルプロミド 0.034 ml を加えて 50 °C にて 2 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (50 : 1 : 0.1)] にて精製してプロパルギル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 9) の白色粉末 105 mg (収率 40 %) を得た。

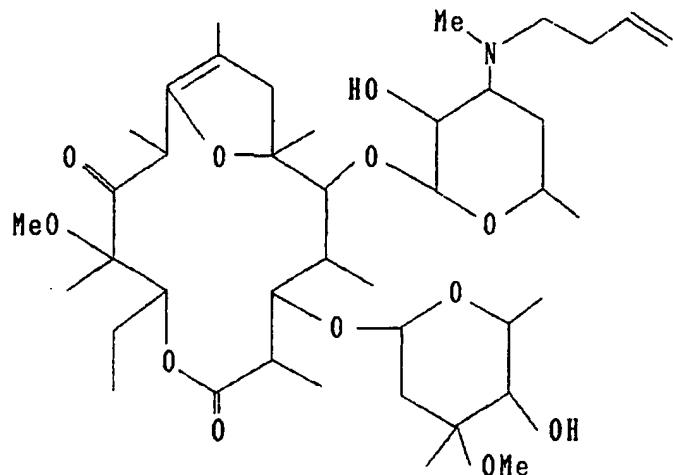


化合物 9

10 [実施例 9]

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 mL に溶解し、ジイソブロピルエチルアミン 453 mg および 4-ブロモ-1-ブテン 1.41 g を加えて 50 °C にて 1 日間攪はんした。反応液は溶媒を留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)] にて精製して 3-ブテニル-ノル-1-2-オ-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 10) の白色粉末 152 mg (収率 56%) を得た。

5

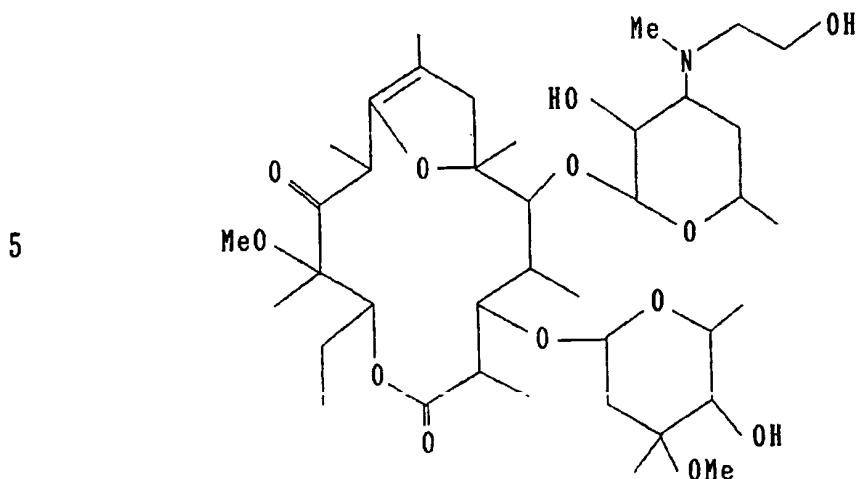


化合物 10

10

〔実施例 10〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 ml に溶解し、ジイソブロピルエチルアミン 453 mg およびプロモエタノール 1.75 g を加えて 50 °C にて 1 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (80 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 2-ヒドロキシエチル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 11) の白色粉末 205 mg (収率 77 %) を得た。



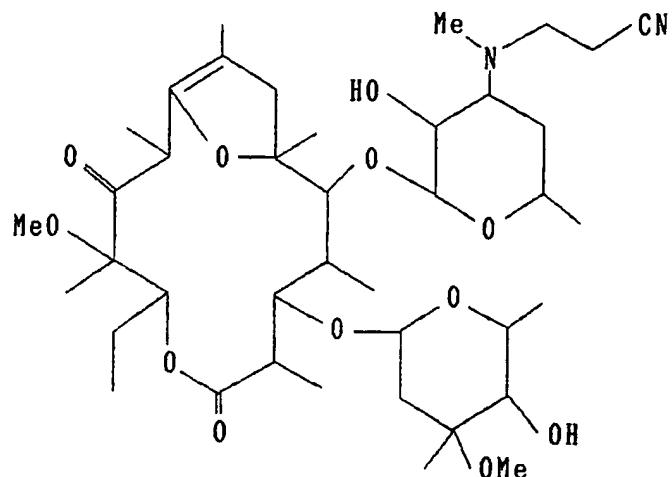
化合物 11

10

〔実施例 11〕

化合物 4 (270 mg) のアクリロニトリル 3 mL 溶液を 3 時間
 加熱還流した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈
 し、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄した。
 15 このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
 留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展
 開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (200
 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 2-シアノエチル-ノル-12-
 20 0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイ
 シン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 12) の白色粉末 18
 9 mg (収率 65 %) を得た。

5

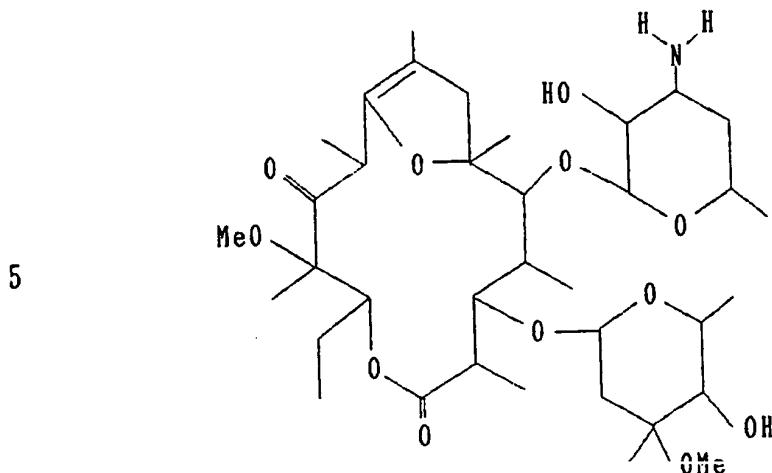


10

化合物 12

〔実施例 12〕

反応容器に無水エタノール 75 mlを入れ、窒素で 20 分間空気を排除した。次に、金属ナトリウム 161 mgを加え、ナトリウムが溶解した時、溶液を氷冷した。続いて、化合物 4 (1.0 g)を加え、さらにヨウ素 1.78 gを加えた。窒素雰囲気下、氷冷にて 4 時間攪はんした後、反応液はチオ硫酸ナトリウム 3.0 g と濃アンモニア水 2.5 mlを加えた水 300 ml中に注入した。この混合液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 (50 : 1 : 0.1)）にて精製してビス [デ (N-メチル)] - 12 - O - メチル - 11 - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール（化合物 13）の白色粉末 890 mg (収率 90 %)を得た。



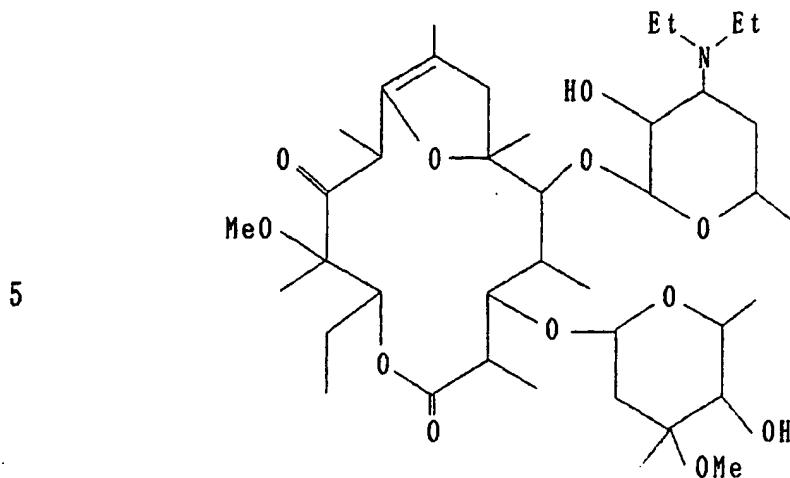
化合物 13

10

(実施例 13)

化合物 13 (700 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 336 mg およびヨウ化エチル 3.1 g を加えて 50 °C にて 6 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (120:1:0.1)] にて精製してジエチルジノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 14) の白色粉末 74 mg (収率 10%) および エチルジノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 15) の白色粉末 172 mg (収率 24%) を得た。

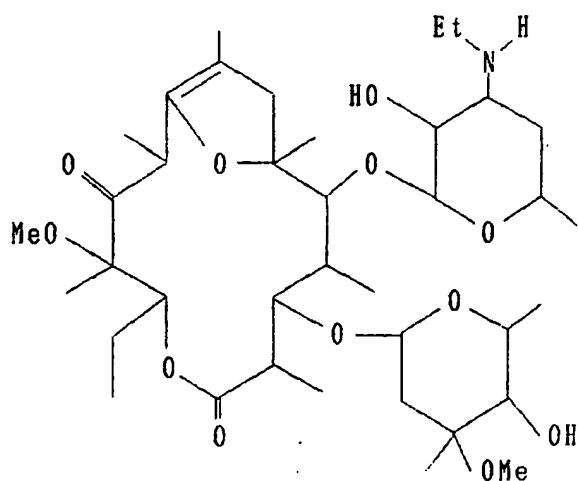
19



化合物 14

10

15



化合物 15

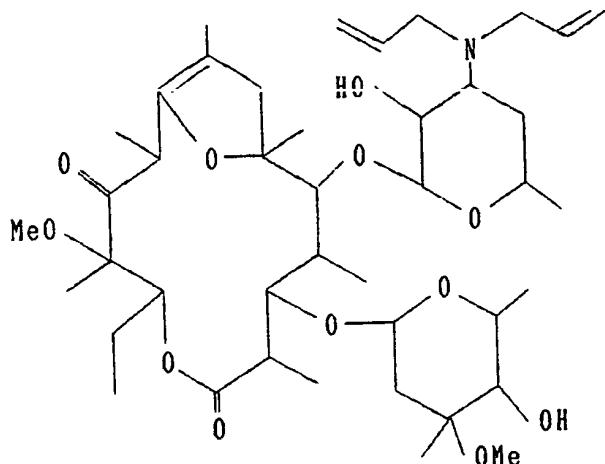
〔実施例 14〕

20 化合物 13 (995 mg) をメタノール 20 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 3.67 g およびアリルブロミド 1.72 g を加えて 50 °C にて 10 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

25

〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（200:1:0.1）〕にて精製してジアリルジノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミケタール（化合物16）の白色粉末490mg（収率44%）を得た。

10



化合物16

15

〔実施例15〕

化合物13（440mg）をメタノール10mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム158mgおよびアリルブロミド0.11mlを加えて50℃にて3時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:1:0.1）〕にて精製してアリルジノル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-

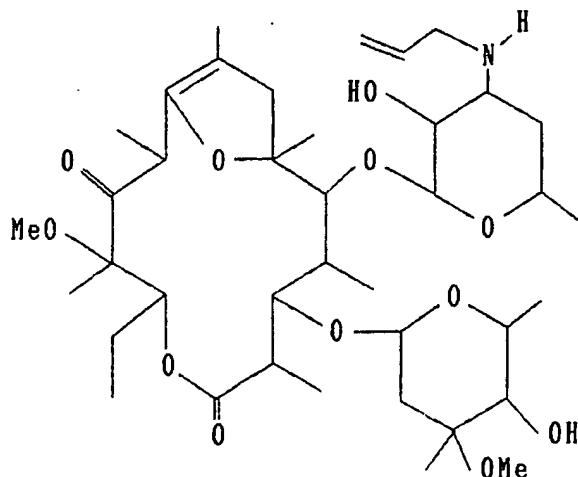
20

25

－ヘミケタール（化合物 17）の白色粉末 80 mg（収率 17 %）を得た。

5

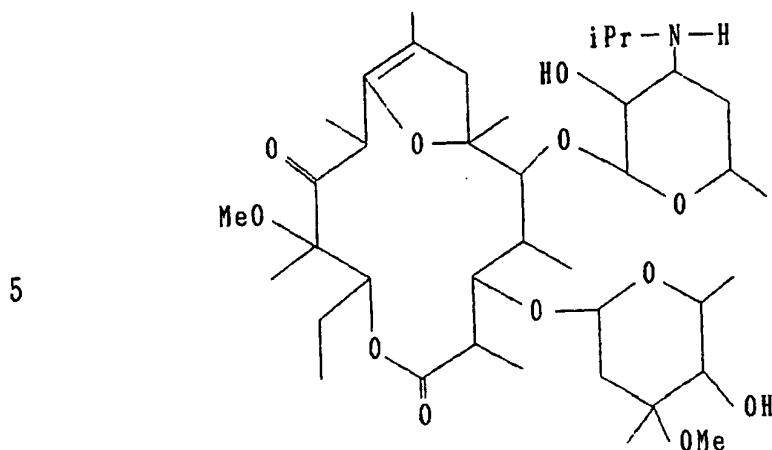
10



化合物 17

〔実施例 16〕

化合物 6 (180 mg) および酢酸ナトリウム 98 mg の 80 % メタノール／水 3 ml 溶液を 50 °C に加温し、攪はん下に、ヨウ素 91 mg を加えた。この温度で 2 時間攪はんしたが、この間溶液を pH 8 ~ 9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 1 ml を含む水 20 ml に注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水 (80 : 1 : 0.1)〕にて精製してイソブロピルージノル－12－0－メチル－11－オキソ－8, 9－アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9－ヘミケタール（化合物 18）の白色粉末 70 mg（収率 40 %）を得た。

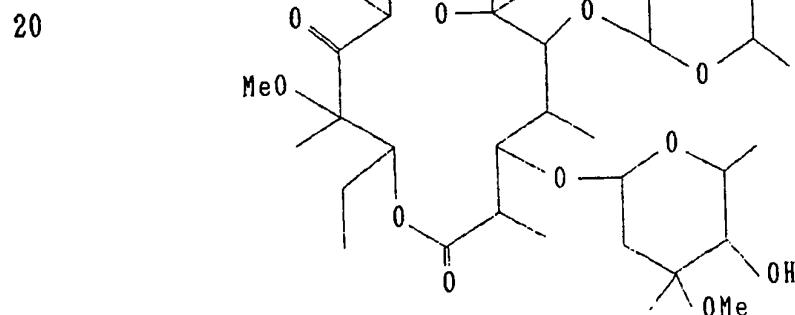


化合物 18

10 [実施例 17]

化合物 3 (250 mg) をクロロホルム 3 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.096 ml を加えて室温にて 4 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、エーテルを加え生じた沈殿を濾過した。沈殿をエーテルで洗浄し、乾燥して 12-O-メチル-11-O-キソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール メチルヨージド (化合物 19) の白色粉末 206 mg (収率 69%) を得た。

15

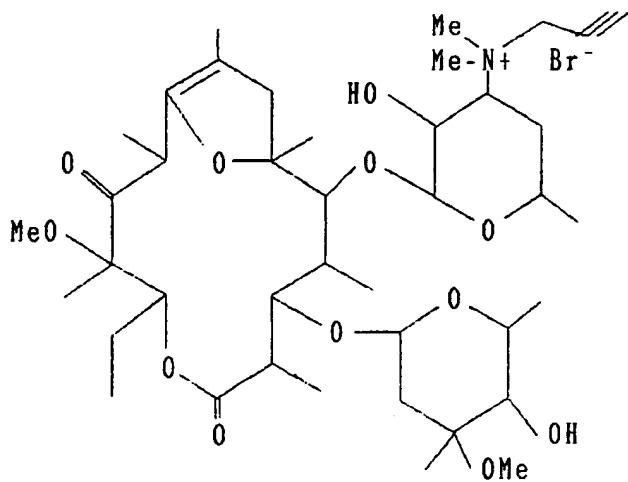


化合物 19

〔実施例 18〕

化合物 3 (250 mg) をクロロホルム 3 ml に溶解し、プロパルギルプロミド 0.21 ml を加えて室温にて 6 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、エーテルを加え生じた沈澱を濾過した。沈澱をエーテルで洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (1 : 1 : 0.1)] にて精製して 12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタールプロパルギルプロミド (化合物 20) の白色粉末 198 mg (収率 68 %) を得た。

15



化合物 20

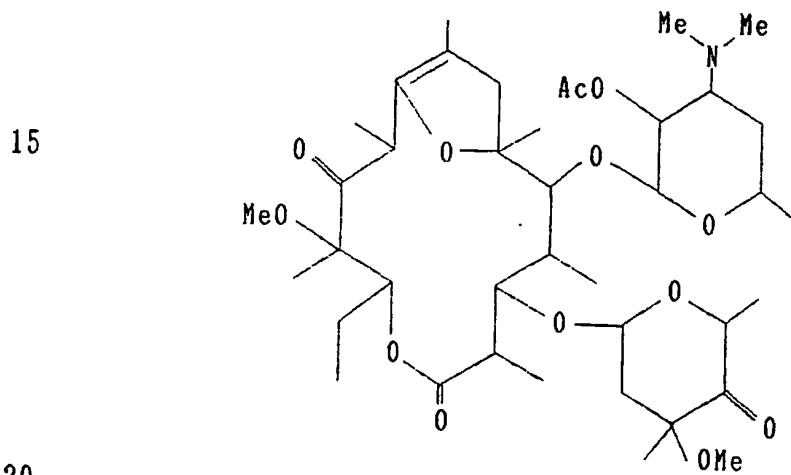
20

〔実施例 19〕

25

化合物 3 (694 mg) のクロロホルム 10 ml 溶液を氷冷し、攪はん下に、ピリジン 0.30 ml、続いて無水酢酸 0.30 ml を加えた。氷冷で 15 分攪はんし、さらに室温にて 1 時間攪はんした後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。このクロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣とジメチルスルホキシド 0.73 ml、ジシクロヘキシルカルボジイミド 588 mg の混合物の塩化メチレン 10 ml 溶液に、氷冷下、ビリジニウムトリフルオロアセテート 550 mg を加えた。室温にて 4 時間攪はんした後、不溶物を濾過した。濾液を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒 : クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 (200 : 1 : 0.1)] にて精製して 2'-0-アセチル-12-0-メチル-4'', 11-ジオキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 21) の白色粉末 428 mg (収率 58 %) を得た。



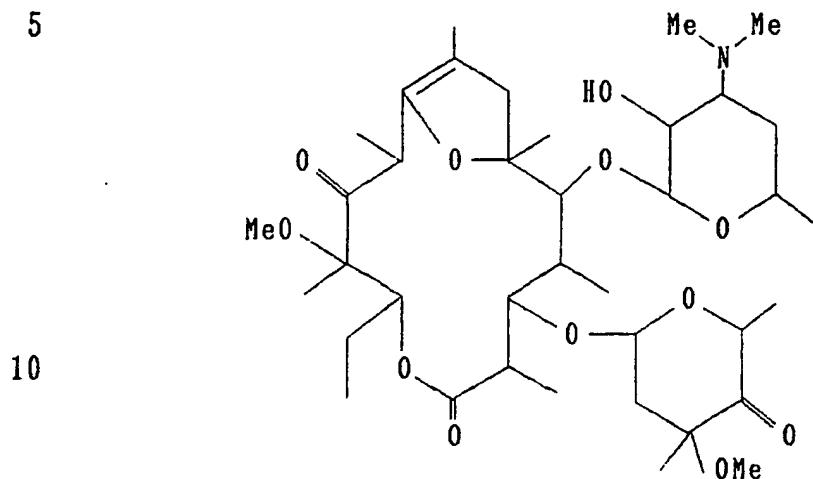
化合物 21

[実施例 20]

化合物 21 (383 mg) のメタノール 5 ml 溶液を室温にて 20 時間攪はんした。反応液を溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール 25

ールー濃アンモニア水 (200:1:0.1) にて精製して
12-O-メチル-4", 11-ジオキソ-8, 9-アンヒド
ロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物22)
の白色粉末294mg (収率81%)を得た。

5

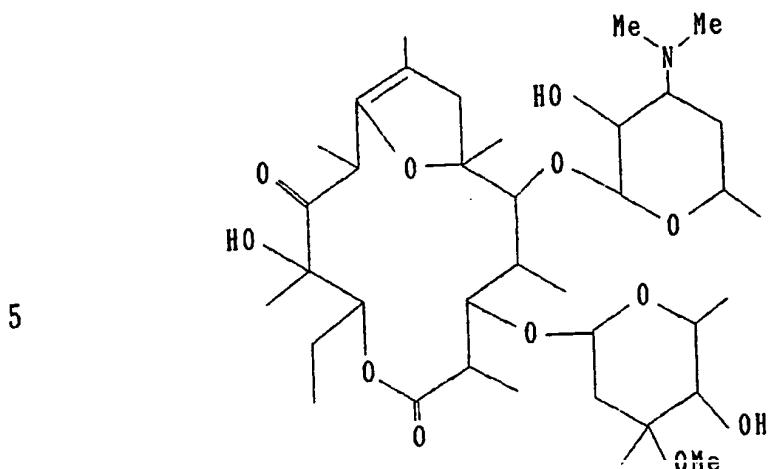


10

化合物22

〔実施例21〕

15 化合物2 (2.15g) をメタノール30mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水3mlを加えて、室温にて一夜攪はんした。反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (70:1:0.1) 〕にて精製して11-Oキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール (化合物23) の白色粉末1.84g (収率93%)を得た。



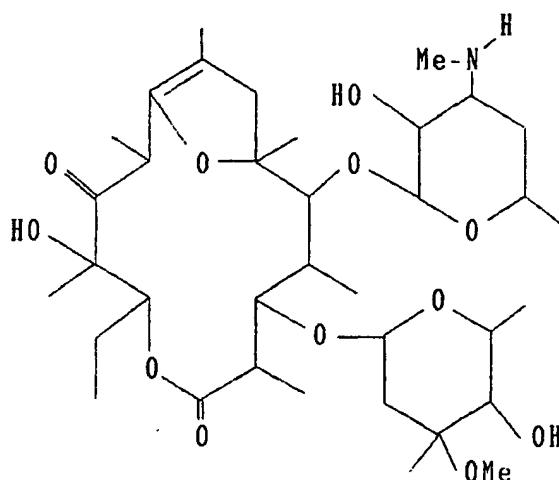
化合物 23

10 [実施例 22]

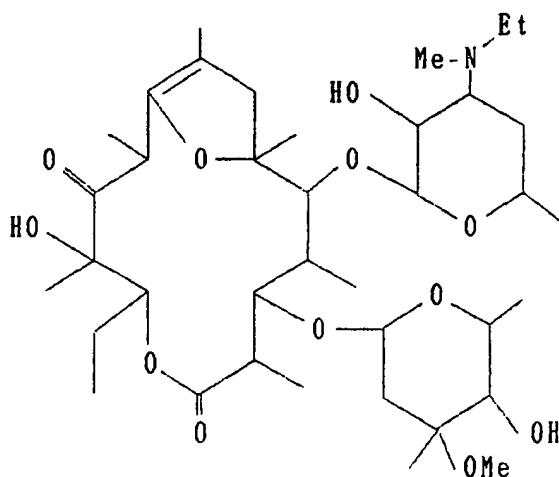
化合物 23 (656 mg) および酢酸ナトリウム 377 mg の
 80% メタノール / 水 10 mL 溶液を 50°C に加温し、攪拌下
 に、ヨウ素 350 mg を加えた。この温度で 2 時間攪拌したが、
 この間溶液を pH 8 ~ 9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム
 水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 3 mL を含む
 15 水 50 mL に注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウム
 で乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル
 クロマトグラフィー [展開溶媒 : クロロホルム - メタノール -
 濃アンモニア水 (30 : 1 : 0.1)] にて精製してデ (N-メチル) - 11-オキソ - 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン
 20 A-6, 9-ヘミケタール (化合物 24) の白色粉末 428 mg
 (収率 66%) を得た。FAB-MS : m/z 701 (MH⁺)。
 化合物 24 (205 mg) をメタノール 5 mL に溶解し、ジイソ
 プロピルエチルアミン 378 mg およびヨウ化エチル 1.83 g を
 25 加えて 40°C にて 20 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した

後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。

このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（60：1：0.1）〕にて精製してエチル-ノル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミケタール（化合物25）の白色粉末139mg（収率65%）を得た。



化合物 2 4

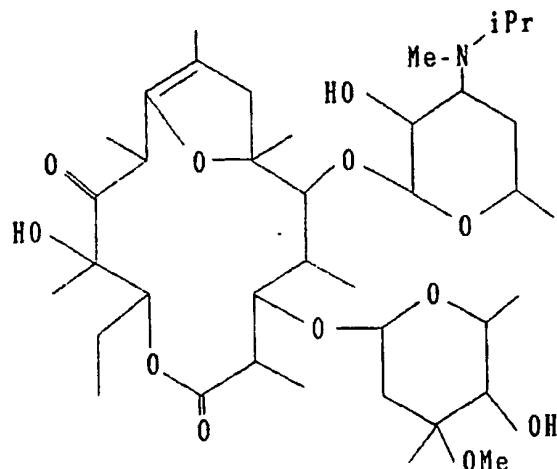


化合物 25

(実施例 2 3)

化合物 2 4 (428 mg) をメタノール 7 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 790 mg およびヨウ化イソプロピル 4.1 6 g を加えて 60 °C にて 5 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100 : 1 : 0.1)) にて精製してイソプロピル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 2 6) の白色粉末 290 mg (収率 64 %) を得た。

15



20

化合物 2 6

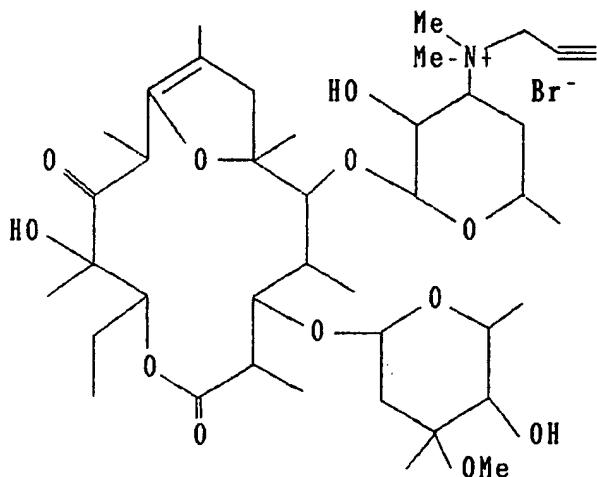
(実施例 2 4)

化合物 2 3 (383 mg) をクロロホルム 4 ml に溶解し、プロパルギルブロミド 0.34 ml を加えて室温にて 6 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、エーテルを加えて生じた沈殿を濾過

25

した。沈澱はエーテルで洗浄後、シリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（10:1:0.1））にて精製して11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタールプロバルギルブロミド（化合物27）の白色粉末251mg（収率56%）を得た。

10



化合物27

15

〔実施例25〕

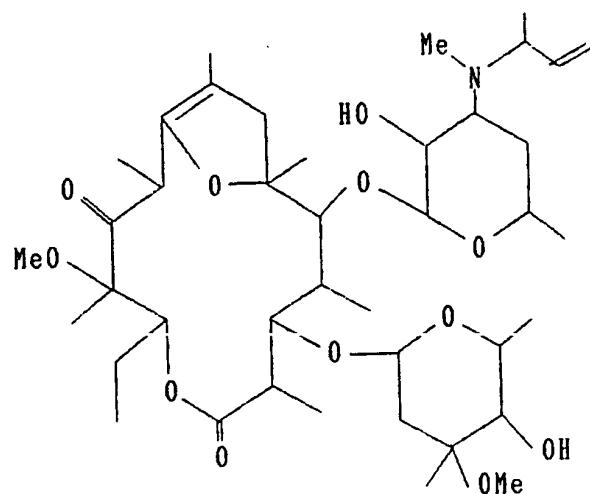
化合物4（300mg）をメタノール5mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン597mgおよび3-クロロ-1-ブテン456mgを加えて60°Cにて40時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（200:1:0.1））にて精製して（3-ブテン-2-イル）-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒド

25

ロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 28)

の白色粉末 8.1 mg (収率 25%) を得た。

5

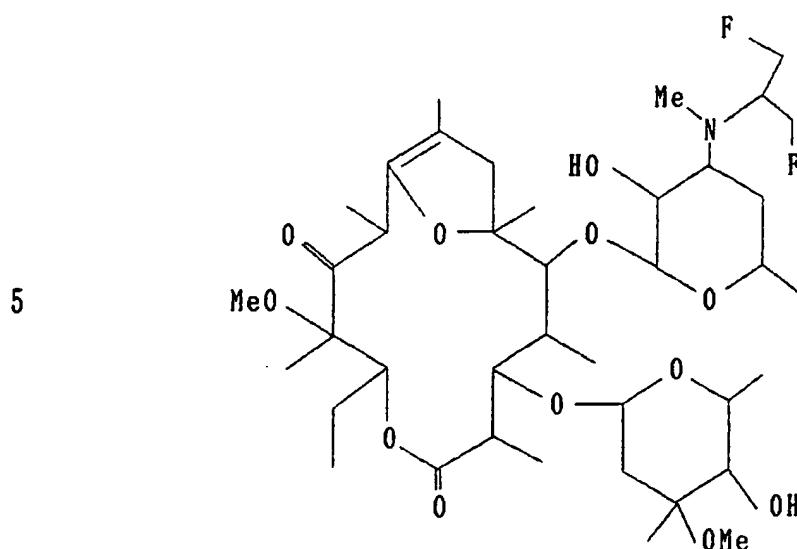


10

化合物 28

[実施例 26]

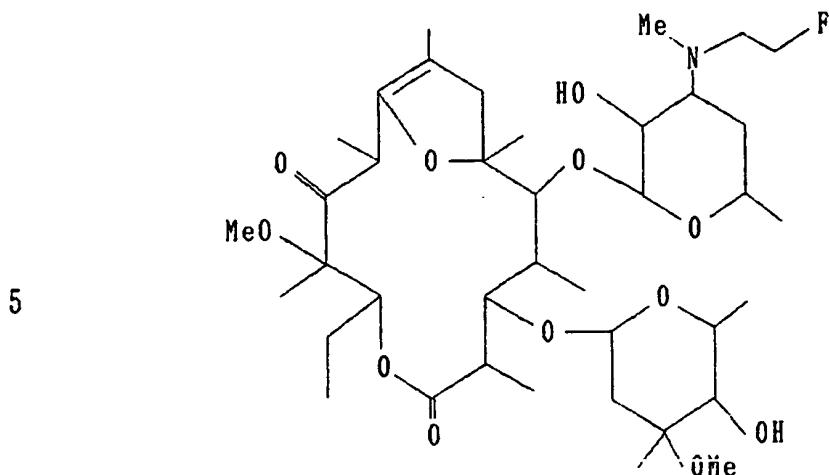
化合物 4 (300 mg) をアセトニトリル 5 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 543 mg およびトリフルオロメタンスルfonyl 酸 2-(1, 3-ジフルオロプロピル) 423 mg を加えて 50 °C にて 30 分間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1)] にて精製して (1, 3-ジフルオロ-2-プロピル)-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アシドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 29) の白色粉末 16.7 mg (収率 50%) を得た。



化合物 29

〔実施例 27〕

化合物 4 (200 mg) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、
 ジイソプロピルエチルアミン 362 mg、1-ブロモ-2-フル
 オロエタン 1.0 g およびよう化ナトリウム 420 mg を加えて
 15 80 °C にて 11 時間攪はんした。反応液は酢酸エチルで希釈し、
 水および飽和食塩水で洗浄した。この酢酸エチル溶液を無水硫
 酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリ
 カゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノ
 ール-濃アンモニア水 (250 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 2
 20 -フルオロエチル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-
 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタ-
 ル (化合物 30) の白色粉末 133 mg (収率 63 %) を得た。



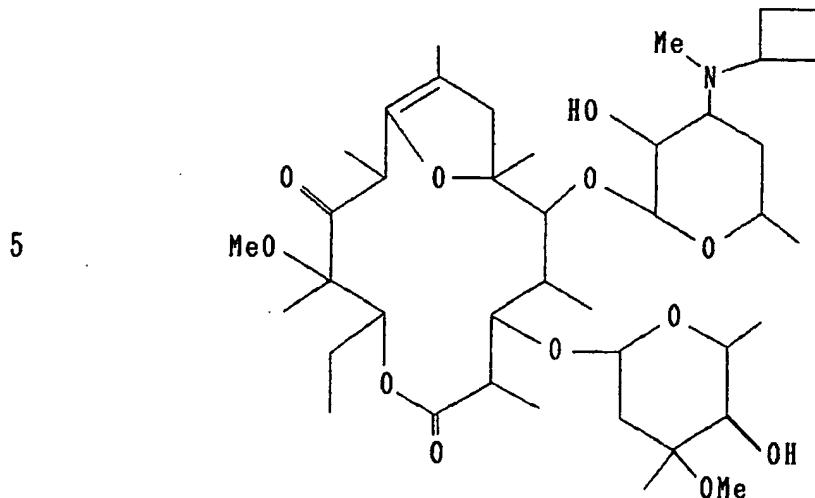
化合物 30

10 [実施例 28]

化合物 4 (250 mg) をメタノール 4 mL に溶解し、シクロブタノン 0.11 mL およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 53 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒 : クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1)] にて精製してシクロブチルノル - 12 - 0 - メチル - 11 - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール (化合物 31) の白色粉末 192 mg (収率 71 %) を得た。

15

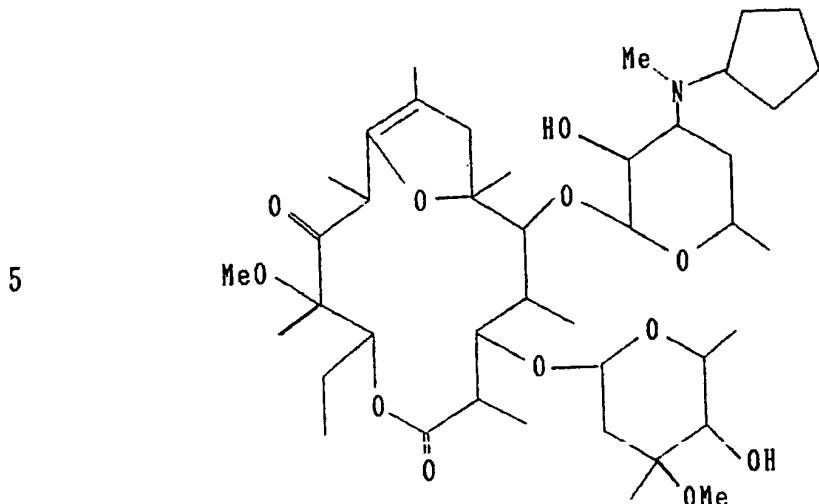
20



化合物 3 1

(実施例 2 9)

化合物 4 (350 mg) をメタノール 6 mL に溶解し、シクロペ
ンタノン 0.19 mL およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 74 mg
を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、
15 クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。この
クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去
した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶
媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1
: 0.1)) にて精製してシクロペンチルノル-12-O-メ
チル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A
20 6, 9-ヘミケタール (化合物 32) の白色粉末 250 mg (收
率 65 %) を得た。



化合物 3 2

〔実施例 3 0 〕

化合物 4 (278 mg) をメタノール 6 mL に溶解し、テトラヒドロフラン-3-オン 144 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 59 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗15
15

17
18

19
20

21
22

23
24

25
26

27
28

29
30

31
32

33
34

35
36

37
38

39
40

41
42

43
44

45
46

47
48

49
50

51
52

53
54

55
56

57
58

59
60

61
62

63
64

65
66

67
68

69
70

71
72

73
74

75
76

77
78

79
80

81
82

83
84

85
86

87
88

89
90

91
92

93
94

95
96

97
98

99
100

101
102

103
104

105
106

107
108

109
110

111
112

113
114

115
116

117
118

119
120

121
122

123
124

125
126

127
128

129
130

131
132

133
134

135
136

137
138

139
140

141
142

143
144

145
146

147
148

149
150

151
152

153
154

155
156

157
158

159
160

161
162

163
164

165
166

167
168

169
170

171
172

173
174

175
176

177
178

179
180

181
182

183
184

185
186

187
188

189
190

191
192

193
194

195
196

197
198

199
200

201
202

203
204

205
206

207
208

209
210

211
212

213
214

215
216

217
218

219
220

221
222

223
224

225
226

227
228

229
230

231
232

233
234

235
236

237
238

239
240

241
242

243
244

245
246

247
248

249
250

251
252

253
254

255
256

257
258

259
260

261
262

263
264

265
266

267
268

269
270

271
272

273
274

275
276

277
278

279
280

281
282

283
284

285
286

287
288

289
290

291
292

293
294

295
296

297
298

299
300

301
302

303
304

305
306

307
308

309
310

311
312

313
314

315
316

317
318

319
320

321
322

323
324

325
326

327
328

329
330

331
332

333
334

335
336

337
338

339
340

341
342

343
344

345
346

347
348

349
350

351
352

353
354

355
356

357
358

359
360

361
362

363
364

365
366

367
368

369
370

371
372

373
374

375
376

377
378

379
380

381
382

383
384

385
386

387
388

389
390

391
392

393
394

395
396

397
398

399
400

401
402

403
404

405
406

407
408

409
410

411
412

413
414

415
416

417
418

419
420

421
422

423
424

425
426

427
428

429
430

431
432

433
434

435
436

437
438

439
440

441
442

443
444

445
446

447
448

449
450

451
452

453
454

455
456

457
458

459
460

461
462

463
464

465
466

467
468

469
470

471
472

473
474

475
476

477
478

479
480

481
482

483
484

485
486

487
488

489
490

491
492

493
494

495
496

497
498

499
500

501
502

503
504

505
506

507
508

509
510

511
512

513
514

515
516

517
518

519
520

521
522

523
524

525
526

527
528

529
530

531
532

533
534

535
536

537
538

539
540

541
542

543
544

545
546

547
548

549
550

551
552

553
554

555
556

557
558

559
560

561
562

563
564

565
566

567
568

569
570

571
572

573
574

575
576

577
578

579
580

581
582

583
584

585
586

587
588

589
590

591
592

593
594

595
596

597
598

599
600

601
602

603
604

605
606

607
608

609
610

611
612

613
614

615
616

617
618

619
620

621
622

623
624

625
626

627
628

629
630

631
632

633
634

635
636

637
638

639
640

641
642

643
644

645
646

647
648

649
650

651
652

653
654

655
656

657
658

659
660

661
662

663
664

665
666

667
668

669
670

671
672

673
674

675
676

677
678

679
680

681
682

683
684

685
686

687
688

689
690

691
692

693
694

695
696

697
698

699
700

701
702

703
704

705
706

707
708

709
710

711
712

713
714

715
716

717
718

719
720

721
722

723
724

725
726

727
728

729
730

731
732

733
734

735
736

737
738

739
740

741
742

743
744

745
746

747
748

749
750

751
752

753
754

755
756

757
758

759
760

761
762

763
764

765
766

767
768

769
770

771
772

773
774

775
776

777
778

779
780

781
782

783
784

785
786

787
788

789
790

791
792

793
794

795
796

797
798

799
800

801
802

803
804

805
806

807
808

809
8010

8011
8012

8013
8014

8015
8016

8017
8018

8019
8020

8021
8022

8023
8024

8025
8026

8027
8028

8029
8030

8031
8032

8033
8034

8035
8036

8037
8038

8039
8040

8041
8042

8043
8044

8045
8046

8047
8048

8049
8050

8051
8052

8053
8054

8055
8056

8057
8058

8059
8060

8061
8062

8063
8064

8065
8066

8067
8068

8069
8070

8071
8072

8073
8074

8075
8076

8077
8078

8079
8080

8081
8082

8083
8084

8085
8086

8087
8088

8089
8090

8091
8092

8093
8094

8095
8096

8097
8098

8099
80100

80101
80102

80103
80104

80105
80106

80107
80108

80109
80110

80111
80112

80113
80114

80115
80116

80117
80118

80119
80120

80121
80122

80123
80124

80125
80126

80127
80128

80129
80130

80131
80132

80133
80134

80135
80136

80137
80138

80139
80140

80141
80142

80143
80144

80145
80146

80147
80148

80149
80150

80151
80152

80153
80154

80155
80156

80157
80158

80159
80160

80161
80162

80163
80164

80165
80166

80167
80168

80169
80170

80171
80172

80173
80174

80175
80176

80177
80178

80179
80180

80181
80182

80183
80184

80185
80186

80187
80188

80189
80190

80191
80192

80193
80194

80195
80196

80197
80198

80199
80200

80201
80202

80203
80204

80205
80206

80207
80208

80209
80210

80211
80212

80213
80214

80215
80216

80217
80218

80219
80220

80221
80222

80223
80224

80225
80226

80227
80228

80229
80230

80231
80232

80233
80234

80235
80236

80237
80238

80239
80240

80241
80242

80243
80244

80245
80246

80247
80248

80249
80250

80251
80252

80253
80254

80255
80256

80257
80258

80259
80260

80261
80262

80263
80264

80265
80266

80267
80268

80269
80270

80271
80272

80273
80274

80275
80276

80277
80278

80279
80280

80281
80282

80283
80284

80285
80286

80287
80288

80289
80290

80291
80292

80293
80294

80295
80296

80297
80298

80299
80300

80301
80302

80303
80304

80305
80306

80307
80308

80309
80310

80311
80312

80313
80314

80315
80316

80317
80318

80319
80320

80321
80322

80323
80324

80325
80326

80327
80328

80329
80330

80331
80332

80333
80334

80335
80336

80337
80338

80339
80340

80341
80342

80343
80344

80345
80346

80347
80348

80349
80350

80351
80352

80353
80354

80355
80356

80357
80358

80359
80360

80361
80362

80363
80364

80365
80366

80367
80368

80369
80370

80371
80372

80373
80374

80375
80376

80377
80378

80379
80380

80381
80382

80383
80384

80385
80386

80387
80388

80389
80390

80391
80392

80393
80394

80395
80396

80397
80398

80399
80400

80401
80402

80403
80404

80405
80406

80407
80408

80409
80410

80411
80412

80413
80414

80415
80416

80417
80418

80419
80420

80421
80422

80423
80424

80425
80426

80427
80428

80429
80430

80431
80432

80433
80434

80435
80436

80437
80438

80439
80440

80441
80442

80443
80444

80445
80446

80447
80448

80449
80450

80451
80452

80453
80454

80455
80456

80457
80458

80459
80460

80461
80462

80463
80464

80465
80466

80467
80468

80469
80470

80471
80472

80473
80474

80475
80476

80477
80478

80479
80480

80481
80482

80483
80484

80485
80486

80487
80488

80489
80490

80491
80492

80493
80494

80495
80496

80497
80498

80499
80500

80501
80502

80503
80504

80505
80506

80507
80508

80509
80510

80511
80512

80513
80514

80515
80516

80517
80518

80519
80520

80521
80522

80523
80524

80525
80526

80527
80528

80529
80530

80531
80532

80533
80534

80535
80536

80537
80538

80539
80540

80541
80542

80543
80544

80545
80546

80547
80548

80549
80550

80551
80552

80553
80554

80555
80556

80557
80558

80559
80560

80561
80562

80563
80564

80565
80566

80567
80568

80569
80570

80571
80572

80573
80574

80575
80576

80577
80578

80579
80580

80581
80582

80583
80584

80585
80586

80587
80588

80589
80590

80591
80592

80593
80594

80595
80596

80597
80598

80599
80600

80601
80602

80603
80604

80605
80606

80607
80608

80609
80610

80611
80612

80613
80614

80615
80616

80617
80618

80619
80620

80621
80622

80623
80624

80625
80626

80627
80628

80629
80630

80631
80632

80633
80634

80635
80636

80637
80638

80639
80640

80641
80642

80643
80644

80645
80646

80647
80648

80649
80650

80651
80652

80653
80654

80655
80656

80657
80658

80659
80660

80661
80662

80663
80664

80665
80666

80667
80668

80669
80670

80671
80672

80673
80674

80675
80676

80677
80678

80679
80680

80681
80682

80683
80684

80685
80686

80687
80688

80689
80690

80691
80692

80693
80694

80695
80696

80697
80698

80699
80700

80701
80702

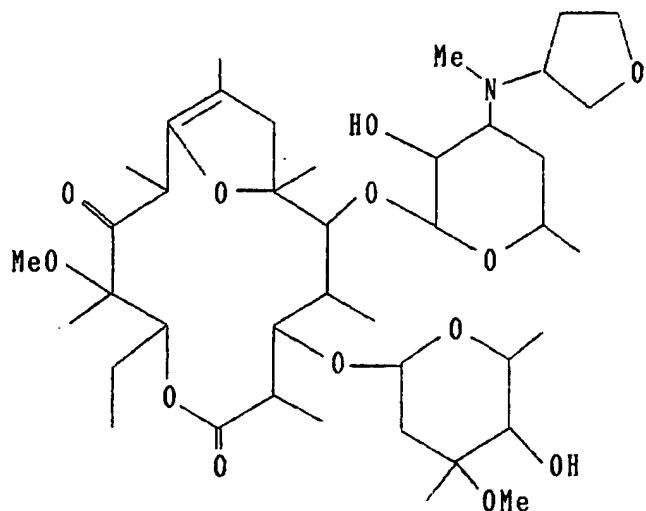
80703
80704

80705
80706

80707
80708

8070

5



化合物 33

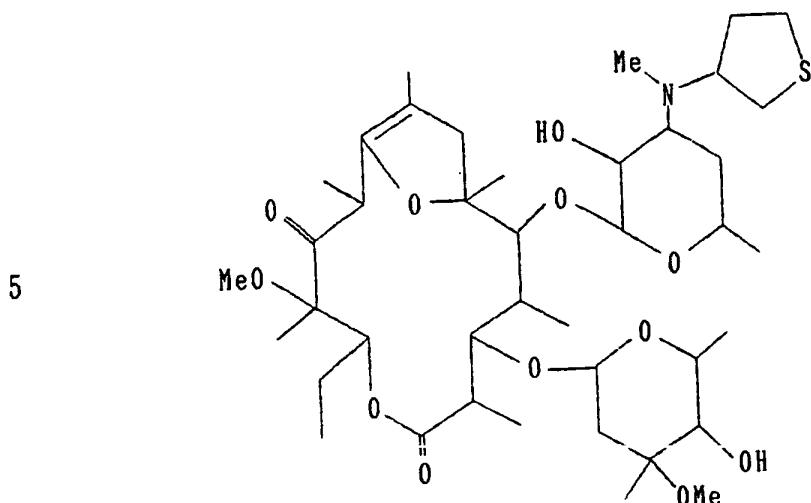
10

〔実施例 3 1 〕

化合物 4 (200 mg) をメタノール 5 mL に溶解し、テトラヒドロチオフェン-3-オン 246 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 84 mg を加えて室温にて二日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (230 : 1 : 0.1)] にて精製して 3-テトラヒドロチオフェニル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 34) の白色粉末 146 mg (収率 65 %) を得た。

20

25



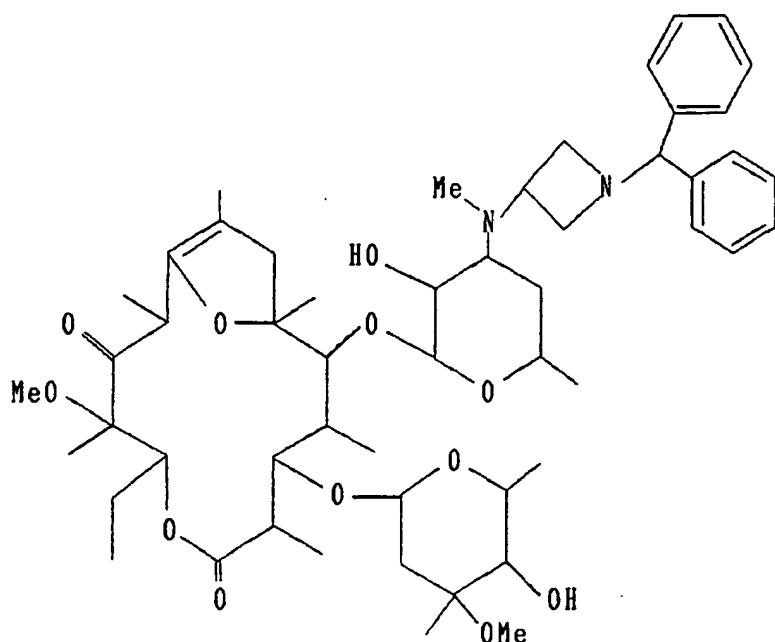
化合物 3 4

10

〔実施例 3 2 〕

化合物 4 (478 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン 682 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 101 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250:1:0.1)〕にて精製して (1-ベンズヒドリル-3-アゼチジニル)-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 35) の白色粉末 667 mg (収率定量的) を得た。

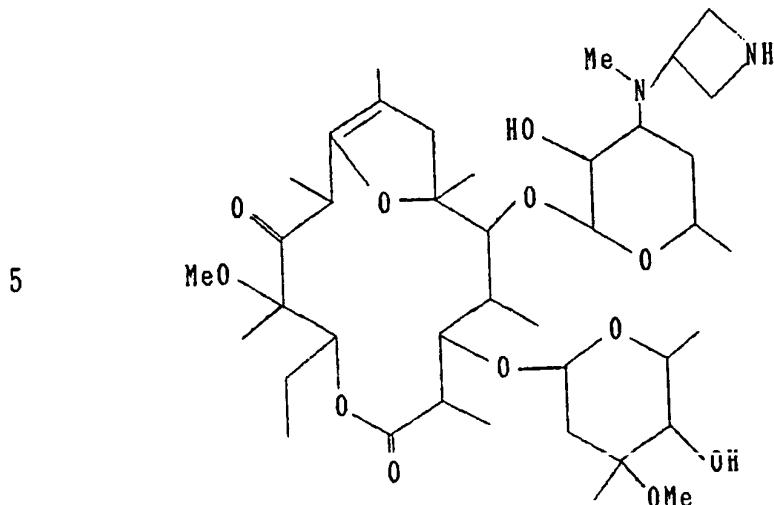
5 10



化合物 35

〔実施例 3 3 〕

化合物 35 (235 mg) を酢酸 6 mL 溶解し、パールマン触媒 15 50 mg を加えて水素気流下、室温にて一晩攪拌した。濾過により触媒を除いた後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (10:1:0.1)〕にて精製して 3-アゼチジニル-ノル-12-オ-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 36) の白色粉末 87 mg (収率 41 %) を得た。



化合物 3 6

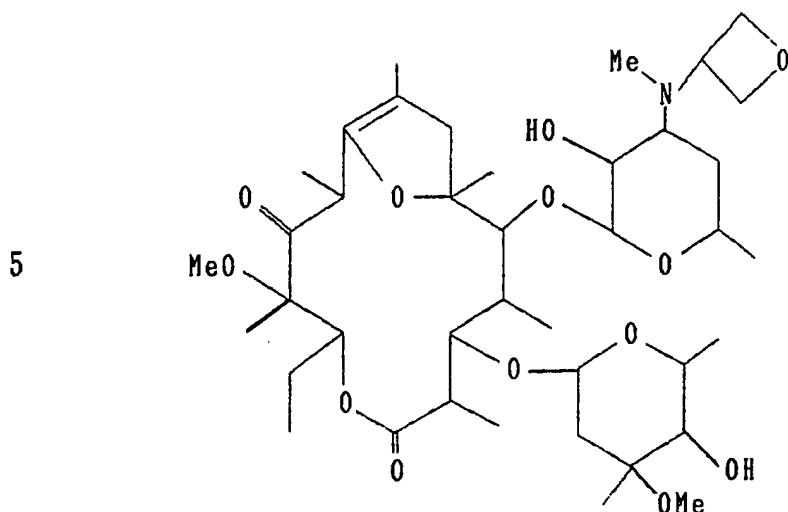
10

〔実施例 3 4 〕

化合物 4 (250 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、3-オキセタノン 200 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 53 mg を加えて室温にて 2.5 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 3-オキセタニル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 37) の白色粉末 120 mg (収率 44%) を得た。

15

20

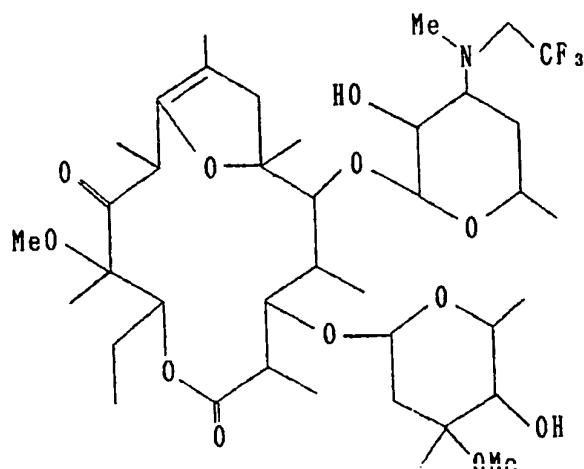


化合物 3 7

〔実施例 3 5 〕

化合物 4 (205 mg) をアセトニトリル 5 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 297 mg およびトリフルオロメタンスルフォン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル 650 mg を加えて 15 50 °C にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (200:1:0.1)] にて精製して 2, 2, 2-トリフルオロエチル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 38) の白色粉末 13 2 mg (収率 57%) を得た。

5



化合物 38

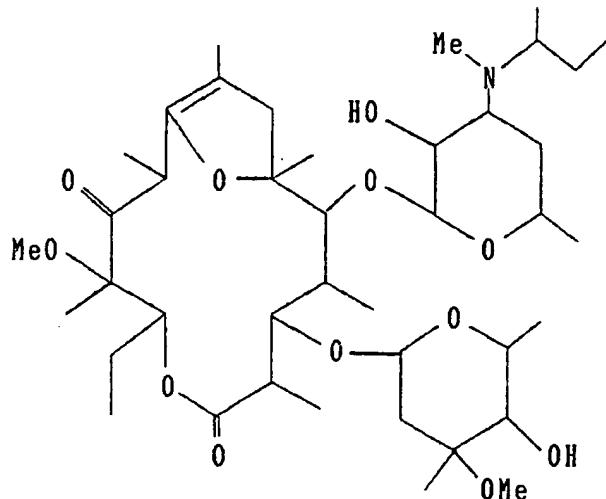
10

〔実施例 3 6 〕

化合物 4 (300 mg) をメタノール 7 mL に溶解し、ジイソブロピルエチルアミン 543 mg および 2-ヨードブタン 3.09 g を加えて 60 °C にて 4 日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (150 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 2-ブチル-ノル-12-オ-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 39) の白色粉末 63 mg (収率 20%) を得た。

20

5

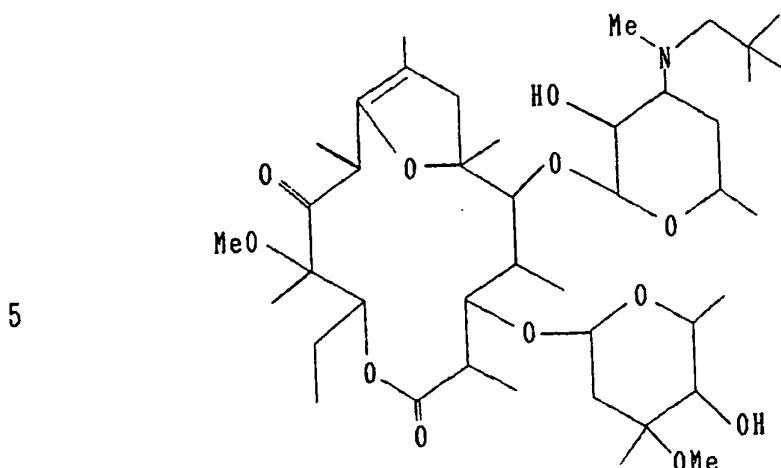


10

化合物 39

〔実施例 37〕

化合物 4 (200 mg) をメタノール 4 mL に溶解し、ピバルアルデヒド 0.26 mL およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 84 mg を加えて室温にて 40 時間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (200 : 1 : 0.1)〕にて精製して 2, 2-ジメチルプロピルノル-12-オーメチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 40) の白色粉末 128 mg (収率 58%) を得た。



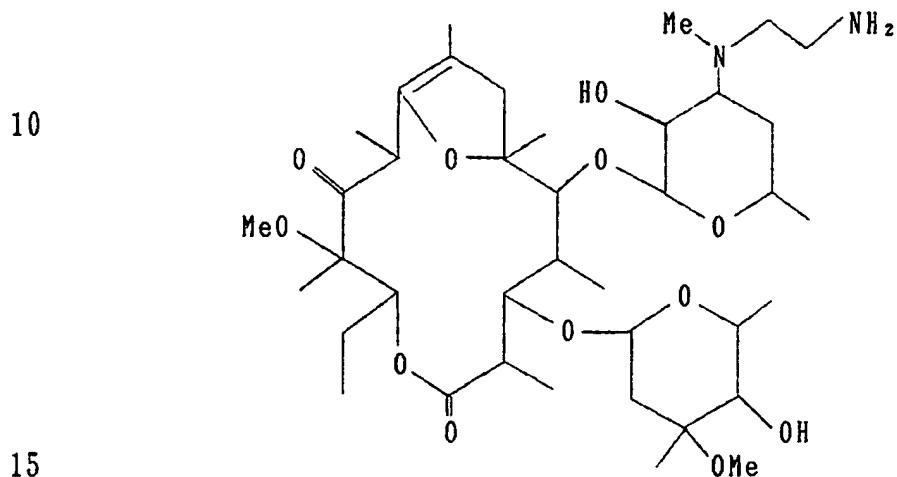
化合物 4 0

10 [実施例 3 8]

化合物 4 (250 mg) をアセトニトリル 6 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 452 mg および N-(2-ブロモエチル) フタルイミド 2.84 g を加えて 50 °C にて一日攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100 : 1 : 0.1)] にて精製して 2-(N-フタルイミド) エチル-ノル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 41) の白色粉末 190 mg (収率 61%) を得た。

化合物 41 (190 mg) をメタノール 3 mL に溶解し、40% メチルアミン-メタノール溶液 1 mL を加えて室温にて 2 時間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、

水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（15:1:0.1）〕にて精製して2-アミノエチル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物42）の白色粉末114mg（収率70%）を得た。



化合物 4 2

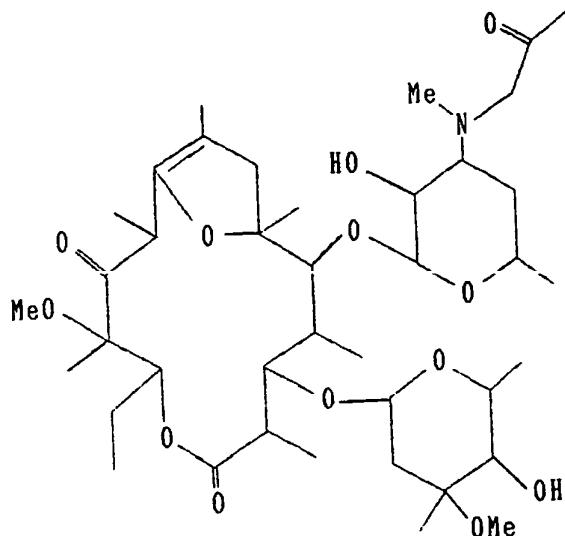
〔実施例 3 9〕

化合物4 (200mg) をアセトニトリル5mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン362mgおよび α -クロロアセトン777mgを加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (60:1:0.1) 〕にて精製して2-オキソプロピル-ノル-1,2-

0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物43）の白色粉末196mg（収率91%）を得た。

5

10

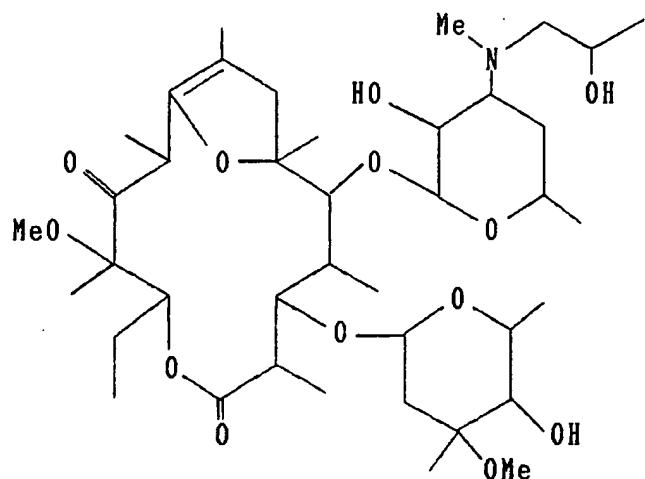


化合物43

〔実施例40〕

化合物43（175mg）のメタノール3ml溶液に、氷冷下、
15 水素化ほう素ナトリウム3.0mgを加え、室温にて7時間攪拌し
水素化ほう素ナトリウム3.0mgを加え、室温にて7時間攪拌し
た。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水およ
び飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナ
トリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲ
ルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール
20 -濃アンモニア水（70:1:0.1）〕にて精製して2-ヒド
ロキシプロピル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8,
9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール
（化合物44）の白色粉末132mg（収率75%）を得た。

5



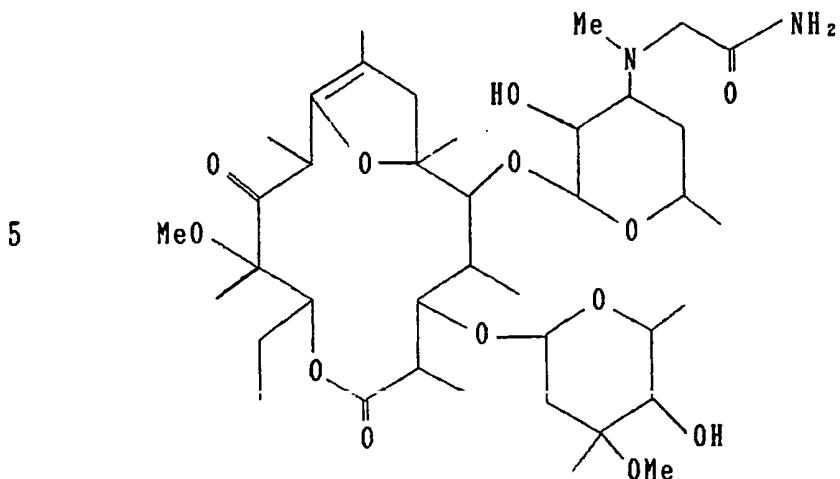
化合物 4 4

10

〔実施例 4 1 〕

化合物 4 (191 mg) をアセトニトリル 4 mL とメタノール 4 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 346 mg および 2-クロロアセトアミド 750 mg を加えて 50 °C にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール - 濃アンモニア水 (60 : 1 : 0.1)] にて精製してカルバモイルメチル-ノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 45) の白色粉末 141 mg (収率 68 %) を得た。

25

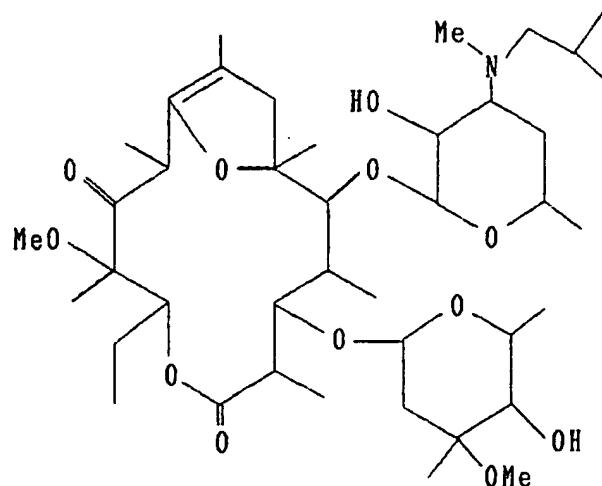


化合物 4-5

〔実施例 4-2〕

化合物 4 (605 mg) をジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、
 ジイソプロピルエチルアミン 1.09 g およびイソブチルプロミ
 15 ド 3.48 g を加えて 50 °C にて一日間攪拌した。反応液は溶
 媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で
 洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥
 し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ
 フィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア
 20 水 (300:1:0)〕にて精製してイソブチル-1-ノル-1-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマ
 イシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 4-6) の白色粉末 3
 10 mg (収率 47%) を得た。

5



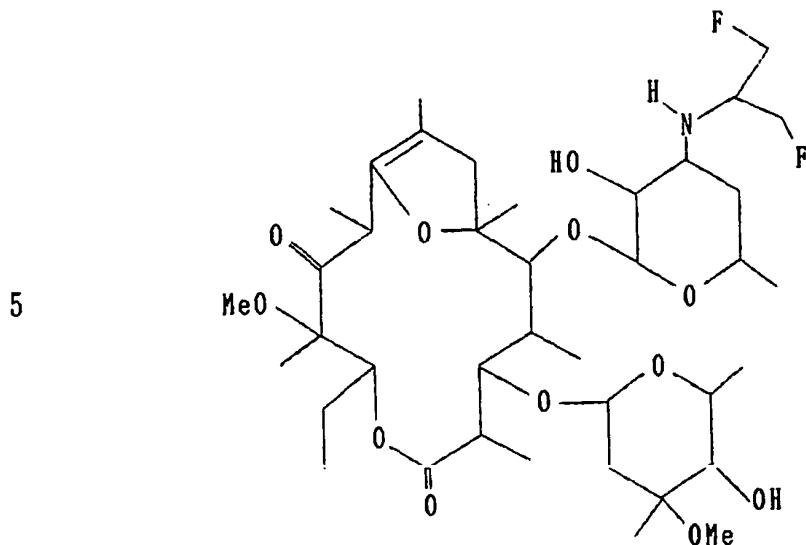
化合物 4-6

10

〔実施例 4-3〕

化合物 1-3 (200 mg) をメタノール 7 ml に溶解し、 α 、 α' 15 一ジフルオロアセトン 384 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 180 mg を加えて室温にて一日間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (250:1:0.1)] にて精製して (1, 3-ジフルオロ-2-プロピル)-ジノル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 4-7) の白色粉末 143 mg (収率 64%) を得た。

25



化合物 47

10

〔実施例 4 4 〕

化合物 13 (400 mg) をメタノール 10 mL に溶解し、3-ペンタノン 492 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 108 mg を加えて室温にて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (75 : 1 : 0.1) 〕にて精製して 3-ペンチルジノル-12-オメチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミケタール (化合物 48) の白色粉末 194 mg (収率 44 %) を得た。

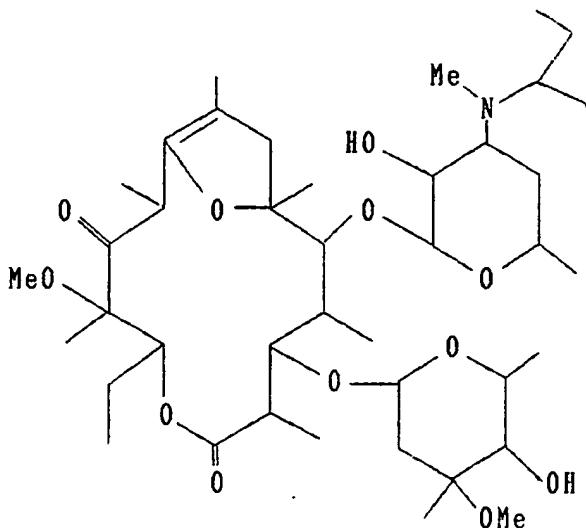
化合物 48 (194 mg) をアセトニトリル 6 mL に溶解し、ホルムアルデヒド液 216 mg およびシアノ水素化ほう素ナトリウム 40 mg、さらに酢酸一滴を加えて室温にて 1 時間攪はんした。

25

反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（150:1:0.1）〕にて精製して3-ベンチル-ノル-12-オ-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物49）の白色粉末154mg（収率78%）を得た。

10

15



化合物49

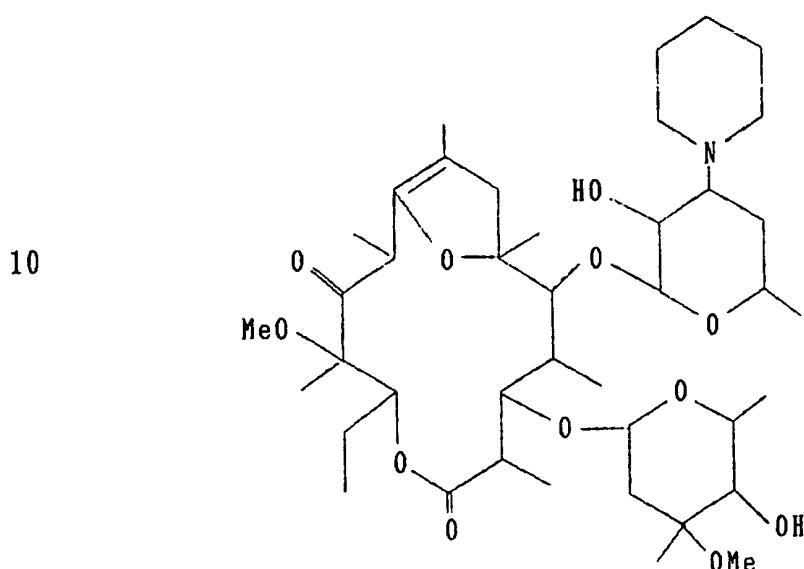
〔実施例45〕

20

化合物13（500mg）をジメチルホルムアミド5mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン461mgおよび1, 5-ジブロモペンタン2.4gを加えて50°Cにて一晩攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマ

25

トグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(300:1:0)〕にて精製してデ(ジメチルアミノ)-3'-ビペリジノ-12-0-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタール(化合物50)の白色粉末184mg(収率33%)を得た。



化合物 50

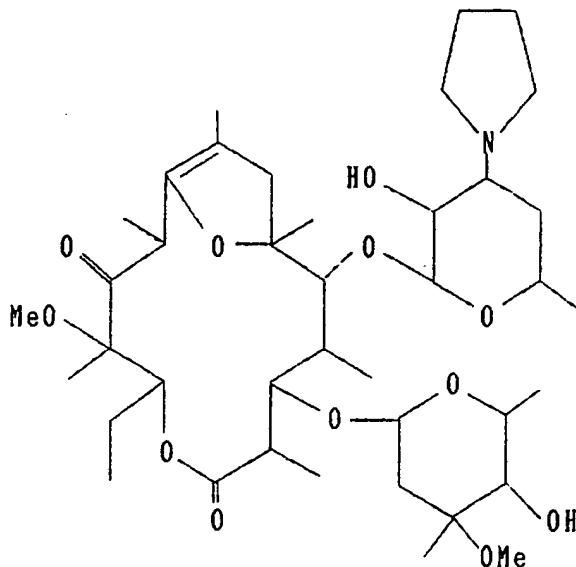
[実施例 4 6]

化合物 13 (400 mg) をジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 369 mg および 1, 4-ジブロモブタン 1.85 g を加えて 50 °C にて一晩攪拌した。反応液は溶媒を留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (60 : 1 : 0.1)] にて精製してデ (ジメチルアミ

ノ) -3' -ピロリジノ-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物51）の白色粉末124mg（収率29%）を得た。

5

10



化合物51

15

〔実施例47〕

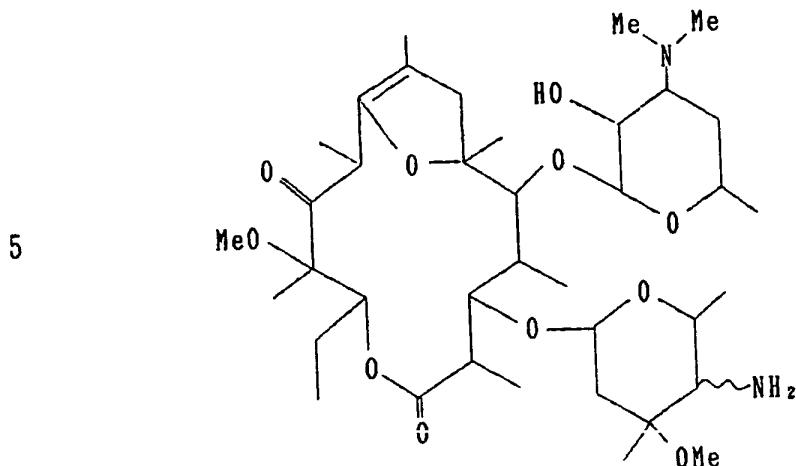
化合物22（500mg）をメタノール10mlに溶解し、酢酸アンモニウム531mgおよびシアノ水素化ほう素ナトリウム86mgを加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。

20

このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（40：1：0.1）〕にて精製して4" -デオキシ-4" -アミノ-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物52）の白色粉末

25

123 mg (収率 25 %) を得た。



化合物 52

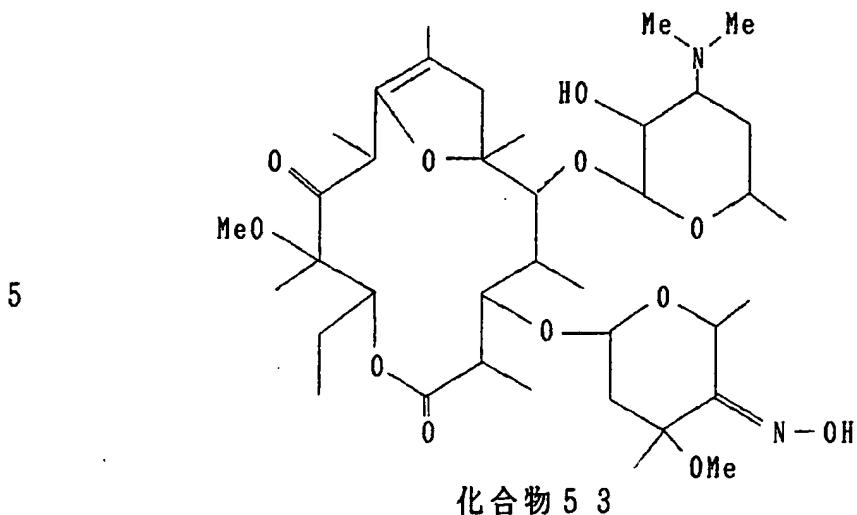
10

(実施例 48)

化合物 22 (200 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 96 mg を加えて室温にて一日間攪はんした。反応液は溶媒留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (40 : 1 : 0.1)] にて精製して 4" - デオキシ - 4" - オキシミノ - 12 - 0 - メチル - 11 - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール (化合物 53) の白色粉末 109 mg (収率 53 %) を得た。

15

20



〔実施例 4 9 〕

10 化合物 24 (4.90 g) を 1, 2-ジクロロエタン 80 ml 溶液に、氷冷下、ジメチルアミノピリジン 8.5 g とベンジルオキシカルボニルクロリド 8.0 ml を加え、そのまま 1 時間攪拌した後、室温でさらに 19 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (70:1:0)〕にて精製して N-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリス (ベンジルオキシカルボニル)-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 54) の白色粉末 1.38 g (収率 18%) を得た。

15

20

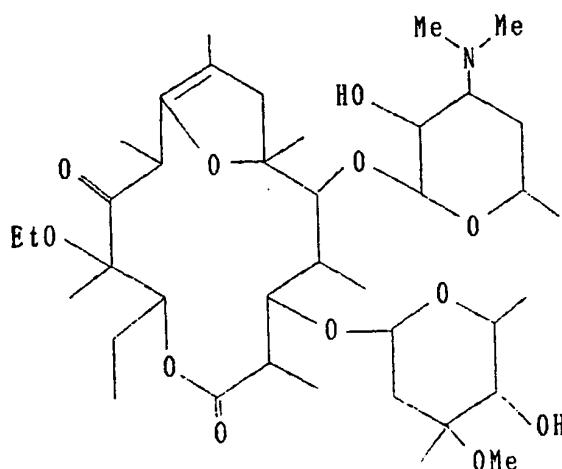
化合物 54 (600 mg) のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 33 mg を加えた。15 分間攪拌後、よう化エチル 0.085 ml を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

25

この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:1:0）〕にて精製してN-デメチル-2'-O, 4''-O, 3'-N-トリス（ベンジルオキシカルボニル）-12-O-エチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物55）の白色粉末305mg（収率53%）を得た。

化合物55（300mg）のエタノール8mL溶液に、10%パラジウム炭素50mgを加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。その後、ホルムアルデヒド液228mgを加えて、水素気流下、さらに6時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（40:1:0.1）〕にて精製して12-O-エチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物56）の白色粉末146mg（収率74%）を得た。

20



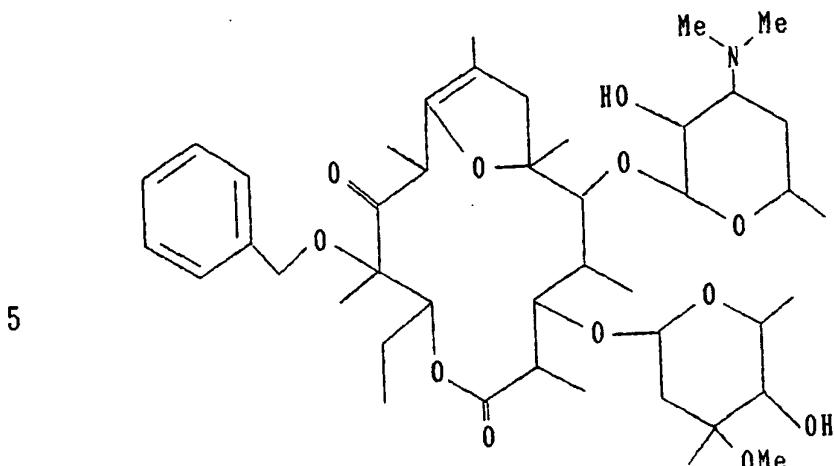
化合物56

25

〔実施例 50〕

化合物 54 (219 mg) のジメチルホルムアミド 3 mL 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 12 mg を加えた。15 分間攪拌後、ベンジルブロミド 0.047 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル - n-ヘキサン (1 : 2)〕にて精製して N-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリス(ベンジルオキシカルボニル)-12-O-ベンジル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 57) の白色粉末 179 mg (収率 75 %) を得た。

化合物 57 (175 mg) のエタノール 4 mL 溶液に、10 % パラジウム炭素 27 mg を加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。その後、ホルムアルデヒド液 71 mg を加えて、水素気流下、さらに 8 時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 (70 : 1 : 0.1)〕にて精製して 12-O-ベンジル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 58) の白色粉末 121 mg (収率定量的) を得た。



化合物 58

10 (実施例 5 1)

化合物 54 (264 mg) のジメチルホルムアミド 3 mL 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 19 mg を加えた。15 分間攪拌後、よう化 n-プロピル 0.070 mL を加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液は水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル - n-ヘキサン (1 : 2)] にて精製して N-デメチル-2'-O, 4"-O, 3'-N-トリス (ベンジルオキシカルボニル) -12-O-プロピル-11-オキソ-8, 9-アシドロエリスロマ

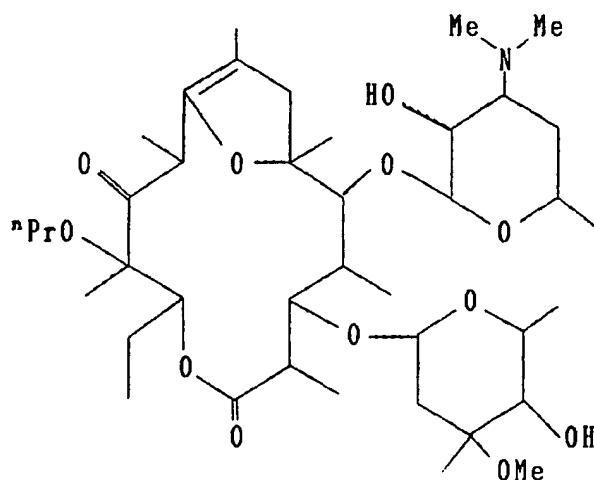
15 イシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 59) の白色粉末 1
20 33 mg (収率 48%) を得た。

化合物 59 (133 mg) のエタノール 4 mL 溶液に、10% パラジウム炭素 20 mg を加えて、水素気流下、室温にて一晩攪拌した。その後、ホルムアルデヒド液 96 mg を加えて、水素気

25

流下、さらに5時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（70:1:0.1）〕にて精製して12-O-プロピル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物60）の白色粉末80mg（収率91%）を得た。

10



化合物60

15

〔実施例5・2〕

化合物6（10.5g）のジクロロメタン70ml溶液に、ビリジン4.5mlおよび無水酢酸2.6mlを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール（25:1）〕にて精製してイソプロピル-ノル-2'-O-アセチル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物61）6:

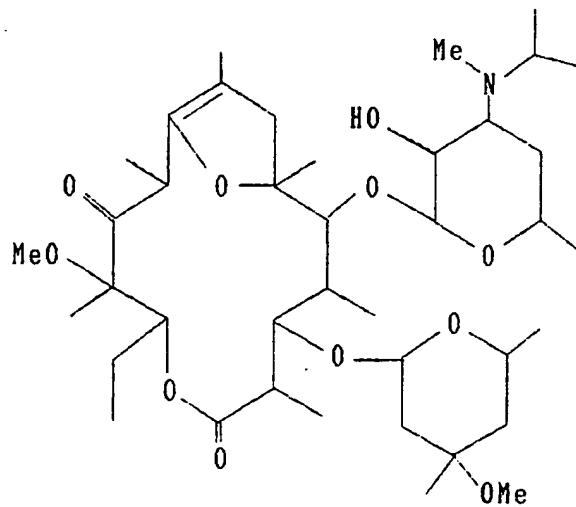
白色粉末 8.5 g (収率 76%) を得た。

(実施例 53)

化合物 61 (8.5 g) のジクロロメタン 70 mL 溶液に、ジメチルアミノピリジン 5.20 g と 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール 6.33 g を加えて、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 3 mL を加えて 15 分間攪拌後、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム - メタノール (400 : 1)] にて精製してイソプロピル - 2' - O - アセチル - 4" - O - チオカルボニルイミダゾリル - 1, 2 - O - メチル - 1, 1' - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール (化合物 62) の白色粉末 7.50 g (収率 77%) を得た。

化合物 62 (350 mg)、トリフェニルスズヒドリド 243 mg および α , α' - アゾビス (イソブチロニトリル) 13 mg のトルエン 7 mL 溶液を 2 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶媒: 酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2)] にて精製してイソプロピル - 2' - O - アセチル - 4" - デオキシ - 1, 2 - O - メチル - 1, 1' - オキソ - 8, 9 - アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9 - ヘミケタール (化合物 63) の白色粉末 156 mg (収率 52%) を得た。

化合物 6 3 (153 mg) にメタノール 3 mL とジクロロメタン 0.5 mL を加えて溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水 0.3 mL を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100:1:0.1)〕にて精製してイソプロピルノル-4"-デオキシ-1,2-O-メチル-1,1-Oキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 6 4) の白色粉末 129 mg (収率 89%) を得た。



化合物 6 4

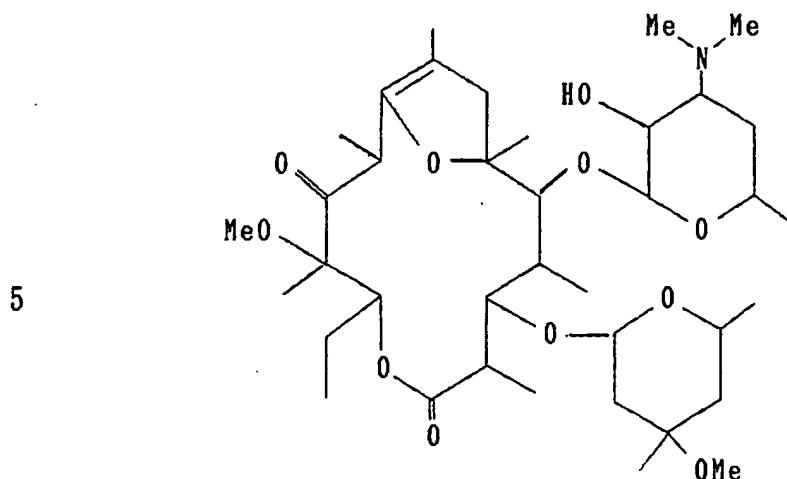
20 (実施例 5 4)

化合物 6-4 (3.60 g) および酢酸ナトリウム 2.0 g の 80 % メタノール／水 70 mL 溶液を 55 °C に加温し、攪拌下に、ヨウ素 1.85 g を加えた。この温度で 1 時間攪拌したが、この間溶液を pH 8 ~ 9 に保持するため、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を適量添加した。反応液を濃アンモニア水 3 mL を含む水

5.0 mLに注入し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（15:1:0.1）〕にて精製してデ（N-メチル）-4"-デオキシ-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物65）の白色粉末712mg（収率21%）を得た。

化合物65（430mg）のエタノール10mL溶液に、ホルムアルデヒド液528mg、酢酸0.070mLおよび10%パラジウム炭素90mgを加えて、水素気流下、室温にて1日間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去し得た残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。このジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（100:1:0.1）〕にて精製して4"-デオキシ-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール（化合物66）の白色粉末327mg（収率74%）を得た。

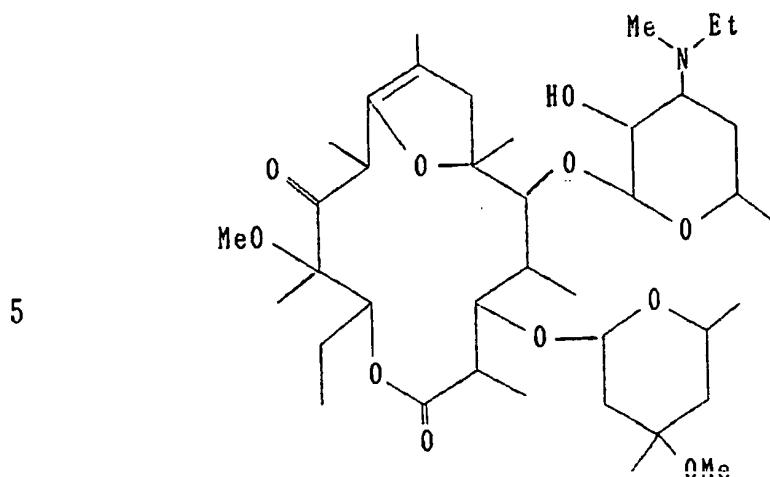
61



化合物 6 6

10 [実施例 5 5]

化合物 6 5 (278 mg) をメタノール 5 ml に溶解し、ジイソ
プロピルエチルアミン 0.56 ml およびよう化エチル 0.19 ml を
加えて、室温にて 5 日間攪拌した。反応液は溶媒留去した後、
クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。この
15 クロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去
した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [展開溶
媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100:1
: 0.1)] にて精製してエチル-ノル-4"-デオキシ-12
-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマ
20 イシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 6 7) の白色粉末 1
49 mg (収率 51%) を得た。



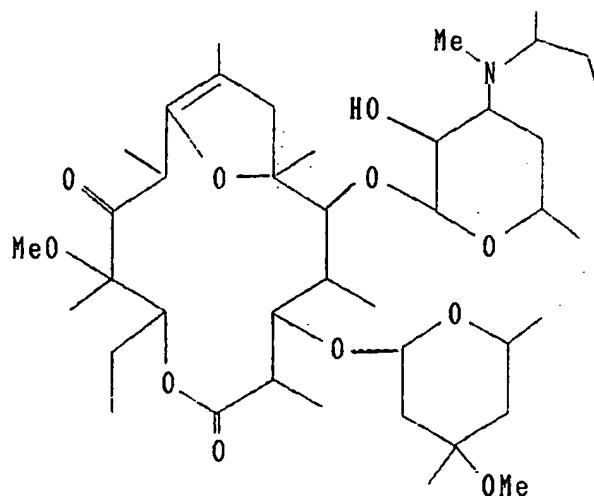
化合物 67

10 [実施例 5 6]

化合物 65 (591 mg) をメタノール 10 ml に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 1.09 g および 2-ヨードブタン 6.23 g を加えて、50 °C にて 4 日間攪拌した。反応液は溶媒を留去した後、クロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。このクロロホルム溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール (400:1)) にて精製して 2-ブチル-ノル-4"-デオキシ-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタール (化合物 68) の白色粉末 261 mg (収率 40%) を得た。

63

5



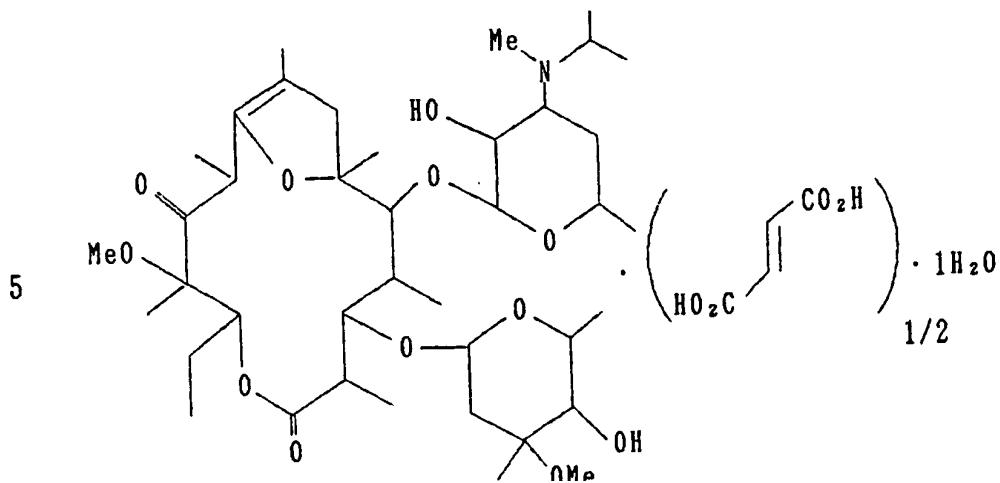
化合物 68

10

〔実施例 57〕

化合物 6 (187 mg) とフマル酸 28.5 mg を熱時メタノール 0.3 ml に溶解し、イソプロピルアルコール 1.0 ml を加えて室温にて放置し、結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し、無色棒状結晶のイソプロピル-12-0-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタールフマル酸塩-水和物 (化合物 69) 139 mg を得た。

m. p. 135 - 137 °C、元素分析値 C₄₂H₇₃NO₁₅ 理論値 (%) : C 60.63, H 8.84, N 1.68 実測値 (%) : C 60.67, H 8.78, N 1.71

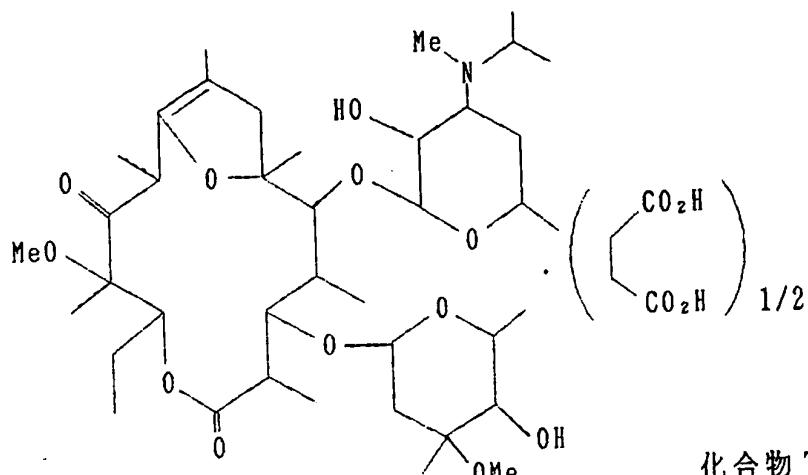


化合物 6 9

10 (実施例 5 8)

化合物 6 (100 mg) とコハク酸 15.6 mg を熱時メタノール 0.3 ml に溶解し、イソプロピルアルコール 1.0 ml を加えて室温にて放置し、結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し、無色棒状結晶のイソプロピル-12-O-メチル-11-O-キソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A 6, 9-ヘミケタールコハク酸塩 (化合物 7 0) 26 mg を得た。m. p. 115-121 °C

20



化合物 7 0

25

上記実施例 1～5 8 で得られた化合物 2～7 0 (但し、化合物 2 4、4 1、4 8、5 4、5 5、5 7、5 9、6 1～6 3 及び 6 5 を除く) の種々の物性値を表 1 及び表 2 にまとめて示す。

5

10

15

20

25

20

15

5

10

25

表 1

化合物 番 号	[α] _D ²⁵ (溶 媒)	¹ H-NMR (δ 値)						FAB-MS (m/z)
		8 Me	3' -NMe	3'' -NMe	12-0Me	溶 媒		
2	+14.6° (CHCl ₃)	1.65	2.24	3.33		CDC1 ₃		785 (M ⁺)
3	+48.6° (CHCl ₃)	1.68	2.28	3.35	3.06	CDC1 ₃		728 (M ⁺)
4	+40.0° (CHCl ₃)	1.68	2.41	3.34	3.06	CDC1 ₃		715 (M ⁺)
5	+50.4° (CHCl ₃)	1.68	2.23	3.34	3.06	CDC1 ₃		743 (M ⁺)
6	+47.4° (CHCl ₃)	1.68	2.20	3.35	3.06	CDC1 ₃		757 (M ⁺)
7	+53.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.34	3.05	CDC1 ₃		757 (M ⁺)
8	+48.8° (CHCl ₃)	1.68	2.22	3.32	3.06	CDC1 ₃		755 (M ⁺)
9	+51.6° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	3.06	CDC1 ₃		753 (M ⁺)
10	+47.4° (CHCl ₃)	1.67	2.25	3.34	3.05	CDC1 ₃		769 (M ⁺)
11	+46.4° (CHCl ₃)	1.68	2.34	3.33	3.06	CDC1 ₃		759 (M ⁺)
12	+52.0° (CHCl ₃)	1.68	2.33	3.34	3.05	CDC1 ₃		701 (M ⁺)
13	+37.6° (CHCl ₃)	1.68	--	3.32	3.06	CDC1 ₃		757 (M ⁺)
14	+60.4° (CHCl ₃)	1.67	--	3.34	3.06	CDC1 ₃		729 (M ⁺)
15	+52.6° (CHCl ₃)	1.68	--	3.33	3.05	CDC1 ₃		

20

15

5

10

2

25

表 1 (続巻)

化合物番号	[α] _D ²⁵ (溶媒) (c1.0)	'H - NMR (δ 値)						FAB - MS (m/z)
		8 - Me	3' - NMe	3" - NMe	12 - OMe	溶媒		
16	+37.2° (CHCl ₃)	1.67	—	3.30	3.05	CDCl ₃	781 (MH ⁺)	
17	+49.2° (CHCl ₃)	1.68	—	3.32	3.05	CDCl ₃	741 (MH ⁺)	
18	+52.4° (CHCl ₃)	1.68	—	3.34	3.06	CDCl ₃	743 (MH ⁺)	
19	+37.8° (MeOH)	1.71	3.27	3.36	3.07	CD ₃ OD	743 (M ⁺ - 1)	
20	+31.0° (MeOH)	1.71	3.26	3.37	3.06	CD ₃ OD	767 (M ⁺ - Br)	
21	+35.8° (CHCl ₃)	1.66	2.24	3.33	3.06	CDCl ₃	769 (MH ⁺)	
22	+42.2° (CHCl ₃)	1.68	2.26	3.32	3.07	CDCl ₃	727 (MH ⁺)	
23	+25.0° (CHCl ₃)	1.66	2.27	3.31	—	CDCl ₃	714 (M ⁺)	
25	+27.5° (CHCl ₃)	1.66	2.22	3.31	—	CDCl ₃	729 (MH ⁺)	
26	+25.2° (CHCl ₃)	1.66	2.21	3.32	—	CDCl ₃	742 (M ⁺)	
27	+28.0° (MeOH)	1.53	3.07	3.18	—	CD ₃ OD	753 (M ⁺ - Br)	

20

15

5

10

表 2

化合物 番号	[α] _D (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	'H-NMR (δ 値) C D C 1 ₃				
			8-Me	3'-NMe	3''-OMe	12-0Me	その他
28	+ 51.6°	769 (MH ⁺)	1.67	2.19	3.32	3.06	
29	+ 49.6°	793 (MH ⁺)	1.68	2.41	3.33	3.05	
30	+ 52.2°	762 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.34	3.33	3.05	
31	+ 46.6°	769 (MH ⁺)	1.68	2.05	3.32	3.05	
32	+ 45.2°	784 (MH ₂ ⁺)	1.67	2.17	3.34	3.05	
33	+ 41.6°	786 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.24(1.5H) 2.19(1.5H)	3.33	3.05	
34	+ 47.2°	802 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.27	3.33	3.05	
35	+ 32.4°	936 (MH ⁺)	1.67	2.06	3.21	3.05	7.16-7.41(m, 10H)
36	+ 45.8°	770 (MH ⁺)	1.68	2.12	3.31	3.06	
37	+ 50.8°	771 (MH ⁺)	1.68	2.23	3.31	3.05	
38	+ 41.2°	797 (MH ⁺)	1.68	2.46	3.33	3.06	
39	+ 48.2°	772 (MH ₂ ⁺)	1.68	2.25(1.5H) 2.13(1.5H)	3.35	3.06	
40	+ 48.4°	784 (M ⁺)	1.68	2.27	3.32	3.06	

20

15

10

5

25

表 2 (続き)

化合物番号	[α] _D ²⁵ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	'H-NMR (δ 値) C D C I ₃					
			8-Me	3'-NMe	3''-OMe	12-OMe	その他	
42	+56.0°	758 (MH ⁺)	1.68	2.28	3.34	3.06		
43	+39.0°	771 (MH ⁺)	1.67	2.21	3.35	3.05	2.00(s, 3H)	
44	+56.2°	773 (MH ⁺)	1.68	2.40(1.5H) 2.32(1.5H)	3.33	3.05		
45	+52.2°	772 (MH ⁺)	1.69	2.39	3.31	3.06		
46	+51.6°	770 (M ⁺)	1.68	2.21	3.34	3.06	2.92(d, 2H, J=15Hz)	
47	+54.0°	779 (MH ⁺)	1.68	—	3.33	3.06		
49	+52.6°	785 (MH ⁺)	1.67	2.17	3.35	3.06		
50	+53.4°	769 (MH ⁺)	1.67	—	3.33	3.05		
51	+48.8°	755 (MH ⁺)	1.68	—	3.34	3.06		
52	+43.6°	727 (M ⁺)	1.68	2.27	3.33(1.5H) 3.32(1.5H)	3.06		
53	+62.2°	741 (M ⁺)	1.68	2.26	3.30	3.07		
56	+47.2°	742 (M ⁺)	1.68	2.28	3.34	—		
58	+40.6°	805 (MH ⁺)	1.68	2.28	3.35	—		

69

15

20

5

10

25

表 2 (続き)

化合物番号	[α] _D ²⁵ (c1.0, CHCl ₃)	FAB-MS (m/z)	'H-NMR (δ 値) CDCl ₃					
			8-Me	3'-NMe	3''-Ole	12-0Me	その他	その他
60	+47.8°	756 (M ⁺)	1.68	2.28	3.34	—	—	—
64	+65.0°	740 (M ⁺)	1.67	2.20	3.27	3.06	—	—
66	+62.4°	713 (MH ⁺)	1.67	2.27	3.26	3.06	—	—
67	+66.0°	727 (MH ⁺)	1.67	2.22	3.26	3.06	—	—
68	+60.4°	755 (MH ⁺)	1.67	2.23(1.5H) 2.12(1.5H)	3.27	3.06	—	—
69	—	—	1.71	2.69	3.35	3.07	6.67(s, 1H)	—
70	—	—	1.71	2.57	3.35	3.06	2.51	—

(a) 化合物69及び化合物70のNMRスペクトル測定に際しては CDCl₃ の代りにそれぞれ CD₃OD を用いた。

試験例 1

モチリンレセプター結合試験は次に示す方法で行った [V. Boemans ら、Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより、十二指腸を摘出し、筋層から粘膜を剥離した後、50 mM、Tris 溶液 (pH 7.4) 中で homogenize して蛋白液とした。 125 I ラベルモチリン (大塚アッセイ研より購入) 25 pM と蛋白液を 25 °C で 120 分インキュベートした後、蛋白中の放射活性を γ カウンターで測定し、何も添加しなかった際の放射活性と大過剰のモチリン (1×10^{-7} M) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。検体の効力は特異的結合を 50 % に減少させる薬剤の濃度 IC_{50} (M) で表した。薬剤は DMSO 溶液に溶解し、蛋白液に添加した (最終 DMSO 濃度は 1 %)。また酸に対する抵抗性を検討する実験では薬物を塩酸溶液 (pH 2.5) に溶解し、室温で 120 分放置した後に蛋白液に添加し実験に供した。

その結果、DMSO 溶液での IC_{50} (M) は EM-523 2.6×10^{-9} に対し化合物 6 は 4.1×10^{-9} でありこの 2 検体の活性は同等であった (表2)。塩酸溶液では EM-523 の IC_{50} (M) は 2.6×10^{-7} となり DMSO 溶液と比べ活性が 100 分の 1 に低下したが化合物 6 の IC_{50} (M) は 9.1×10^{-9} であり DMSO 溶液と殆ど差がなかった (表2)。このことから化合物 6 は EM-523 よりも酸で分解されにくいことが証明された。

表 3

	I C ₅₀ (M)		
	D M S O 溶液	H C 1 溶液	
5	E M - 5 2 3	2.6×10^{-9}	2.6×10^{-7}
	化合物 6	4.1×10^{-9}	9.1×10^{-9}

試験例 2

10 消化管収縮運動測定は次に示す方法で行った〔伊藤漸、日本平滑筋学会雑誌、13, 33 (1976)〕。体重約10kgのビーグル犬をあらかじめ全身麻酔下に開腹し、胃前庭部、十二指腸および空腸の漿膜面にそれぞれの輪状筋の収縮が測定できる方向に、フォース・トランスジューサーを慢性縫着した。また胃内に薬物を直接投与するために医療用シリコンチューブを胃内に留置した。フォース・トランスジューサーの導線およびシリコンチューブは、背部から引出し、皮膚に固定した。手術後イヌは実験用個別ケージの中で飼育し、餌は1日1回与えた。

15 フォース・トランスジューサーの原理は、縫着した部分の消化管が収縮し、トランスジューサーに曲げの歪みがかかると、その力に比例した波形をペン書きオシログラフ上に記録するものであり、フォース・トランスジューサーからの導線をオシログラフに接続することにより直ちに収縮波形を記録することができる。消化管の収縮運動は、その収縮パターンから食後の時期と空腹の時期に二大別される。

20

25

実験は手術 2 週間後より開始し、空腹期で、胃に空腹期収縮の起きていなない休止期に行った。すなわち、胃内に留置したシリコンチューブを介し、約 10 秒かけて試料を胃内に直接注入した。薬剤はあらかじめエタノールに溶解した後生理食塩水で希釈し、全量を 3 ml とした。

消化管収縮運動促進効果を定量的に表すため、胃における運動が静止状態の時の基線と収縮波形との間の面積を Motor Index (M I) とし、胃運動量の指標とした (Inatomi ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 251, 707 (1989))。M I は、胃に縫着したフォース・トランスジューサーからの信号をコンピューター (PC-9801, NEC) に入力し、計算した。空腹期に自然に起こる空腹期伝播性収縮の胃運動量はこの方法で計算された M I で表すと M I = 100 から 200 となる。そこで M I = 150 を表すのに必要な薬剤の投与量を M I₁₅₀ として薬剤の消化管運動促進効果の指標とした。

胃内に投与することにより、EM-523 および化合物 6 はそれぞれ消化管運動促進作用を示し、それぞれの M I₁₅₀ は、14.6 μ g/kg および 3.8 μ g/kg であった。化合物 6 は EM-523 に比べ、胃内投与において約 4 倍強い消化管運動促進作用を示した。

産業上の利用可能性

消化管運動促進活性を有する本発明のエリスロマイシン誘導体は、従来公知のエリスロマイシン誘導体と比べて、酸で分解される度合が著しく低いという特徴を有する。このため、本発明のエリスロマイシン誘導体は経口投与で用いても、公知のエ

74

リスロマイシン誘導体とは異なり、胃酸でさほど分解されることがないので強い消化管運動促進作用を示す。

5

10

15

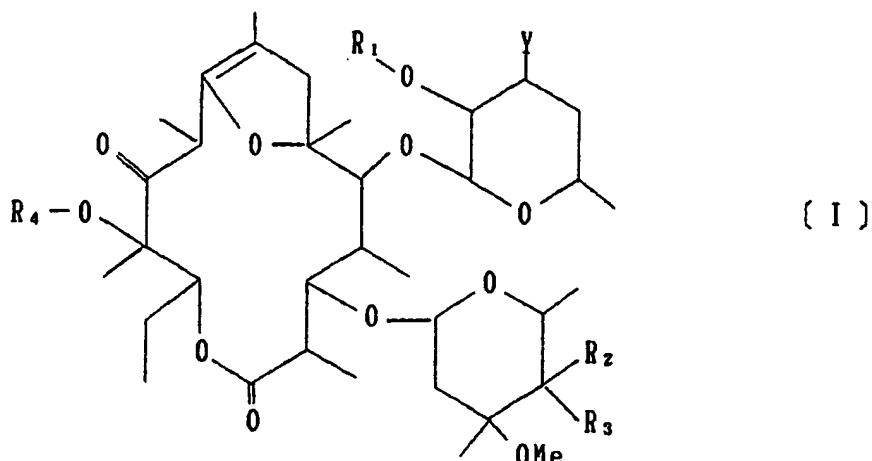
20

25

請求の範囲

1. 一般式

5



10

15

20

〔式中、R₁ は水素原子またはアシル基を、R₂ およびR₃ は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって=O、=N OR₁を示す。ここで、R₁ は水素原子または低級アルキル基を示す。R₄ は水素原子または低級アルキル基を、Yは-NR₅R₆または-N⁺R₇R₈、R₉X⁻をそれぞれ示す。ここでR₅、R₆、R₇、R₈ およびR₉ は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3から7員環の複素環基を、Xは陰イオンをそれぞれ示す。また、R₅ とR₆、R₇ とR₈ はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。〕

で表される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07H17/08//A61K31/71

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07H17/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 10), pp. 2678-2700 (1989), K. Tsuzuki et al., "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 37 (No. 10), pp. 2701-2709 (1989), K. Tsuzuki et al., "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity II"	1
A	JP, A, 63-99092 (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88), & EP, A2, 215355 & EP, A2, 213617 & US, A, 5175150 & ZA, A, 86-6502 & CS, A2, 91-4077 & CA, C, 93-119	1
A	JP, A, 63-99016 (The Kitasato Institute), April 30, 1988 (30. 04. 88), & EP, A2, 215355 & EP, A2, 213617	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
 - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier document but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 19, 1993 (19. 08. 93)Date of mailing of the international search report
September 7, 1993 (07. 09. 93)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>& US, A, 5008249 & US, A, 5175150 & PT, A, 83234 & AU, A, 86-61583 & DK, A, 86-4123 & CN, A, 86-6828 & ES, A, 2000612 & CS, A2, 91-4077 & CA, C, 93-119 & IL, A, 79774</p>	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/00702

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07H 17/08 / A61K 31/71

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl. C07H 17/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2687-2700 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides with gastroin testinal motor stimulating activity I"	1
A	Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 37 (No. 10) pp 2701-2709 (1989) K. Tsuzuki et. all. "Motilides, macrolides	1

 C欄の続きにも文献が例挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 08. 93

国際調査報告の発送日 07.09.93

名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

横尾 俊一

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C 7 8 2 2

3 4 5 2

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>with gastroin testinal motor stimulating activity II"</p> <p>JP, A, 63-99092 (社団法人 北里研究所) 30. 4月. 1988(30. 04. 88) &EP, A2, 215355&EP, A2, 213617 &US, A, 5175150&ZA, A, 86-6502 &CS, A2, 91-4077&CA, C, 93-119</p>	1
A	<p>JP, A, 63-99016 (社団法人 北里研究所) 30. 4月. 1988(30. 04. 88) &EP, A2, 215355&EP, A2, 213617 &US, A, 5008249&US, A, 5175150 &PT, A, 83234&AU, A, 86-61583 &DK, A, 86-4123&CN, A, 86-6828 &ES, A, 2000612&CS, A2, 91-4077 &CA, C, 93-119&IL, A, 79774</p>	1

THIS PAGE BLANK (USPTO)